

ARTICOL DE SINTEZĂ

Patologia neurologică în contextul pandemiei SARS-CoV-2

Stanislav Groppa^{1,2,3,5†*}, Eremei Zota^{1,2,4†},
Vitalie Chiosa^{1,3†}, Alexandru Gasnaș^{1,2,4†},
Natalia Ciobanu^{1,2,4†}, Anatolie Vataman^{1,3†},
Dumitru Ciolac^{1,2,3,5†}, Cristina Munteanu^{1,2,3†},
Pavel Leahu^{2,4†}, Daniela Catereniuc^{1,2,3†},
Elena Condratiuc^{1,3,5†}, Daniela Efremova^{1,2,4†},
Igor Crivorucica^{2,4†}, Daniela Aftene^{1,5†}, Danu Glavan^{1,2,4†},
Tatiana Bălănuță^{2,4†}, Doina Belitei^{1,2,4†}, Doina Ropot^{1,2,4†}

¹Catedra de neurologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Departamentul neurologie, epileptologie și boli interne, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

³Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Laboratorul de boli cerebrovasculare și epilepsie, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova;

⁵Centrul Național de Epileptologie, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 20.05.2020

Data acceptării spre publicare: 04.06.2020

Autor corespondent:

Stanislav Groppa, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM
Catedra de neurologie nr. 2
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: stgroppla@gmail.com

REVIEW ARTICLE

Neurological aspects in the context of the SARS-Cov-2 pandemic

Stanislav Groppa^{1,2,3,5†*}, Eremei Zota^{1,2,4†},
Vitalie Chiosa^{1,3†}, Alexandru Gasnaș^{1,2,4†},
Natalia Ciobanu^{1,2,4†}, Anatolie Vataman^{1,3†},
Dumitru Ciolac^{1,2,3,5†}, Cristina Munteanu^{1,2,3†},
Pavel Leahu^{2,4†}, Daniela Catereniuc^{1,2,3†},
Elena Condratiuc^{1,3,5†}, Daniela Efremova^{1,2,4†},
Igor Crivorucica^{2,4†}, Daniela Aftene^{1,5†}, Danu Glavan^{1,2,4†},
Tatiana Balanuta^{2,4†}, Doina Belitei^{1,2,4†}, Doina Ropot^{1,2,4†}

¹Department of neurology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Department of neurology, epileptology and internal diseases, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

³Laboratory of neurobiology and medical genetics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴Laboratory of cerebrovascular diseases and epilepsy, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova;

⁵National Center for Epileptology, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.05.2020

Accepted for publication on: 04.06.2020

Corresponding author:

Stanislav Groppa, PhD, univ. prof., academician of ASM
Department of neurology no. 2
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: stgroppla@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Spectrul clinic neurologic al infecției cu COVID-19 continuă să fie descris în literatură, dar încă nu se cunosc multe lucruri precum sunt fiziopatologia, factorii de risc și prognosticul.

Ipoteza de cercetare

Sistematizarea și analiza datelor din literatură referitoare la complicațiile neurologice la pacienții infectați cu virusul SARS-CoV-2.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Este important de a înțelege spectrul manifestărilor neurologice acute și post-infecțioase în perioada pandemiei de COVID-19 pentru un management corect și o reorganizare eficientă a serviciilor de sănătate.

What is not known yet, about the topic

The clinical neurological spectrum of COVID-19 infection continues to be described in the literature, but much is still unknown such as pathophysiology, risk factors, and prognosis.

Research hypothesis

Systematization and analysis of data from the literature on neurological complications in patients infected with SARS-CoV-2 virus.

Article's added novelty on this scientific topic

An important step is to get a better understanding of the acute and post-infectious neurological manifestations of COVID-19 to guide long-term management and health service reorganisation.

Rezumat

Introducere. Studiile clinice și experimentale au arătat că familia Coronaviridae are un anumit tropism pentru sistemul nervos central. Cele mai întâlnite simptome neurologice de natură centrală sunt amețelile și cefaleea, iar de natură periferică – afectarea gustului (ageuzie) și a mirosului (hipo-/anosmie). Pacienții cu o evoluție mai gravă a bolii sunt mai susceptibili să dezvolte simptome neurologice, decât pacienții cu boală ușoară sau moderată. Printre complicațiile neurologice observate la pacienții cu COVID-19 se numără accidentul vascular cerebral, sindromul Guillian-Barre, mielita transversă acută, encefalita acută, miopatiile, rhabdomyoliza, sepsisul și vasculitele.

Material și metode. Studiu de tip revistă narativă de literatură. Căutare bibliografică în baza de date *PubMed* și *Google Scholar*, aplicând cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „neurology”, „neurological”, „manifestations” și „complications”. Au fost selectate publicațiile de limbă engleză, *in extenso*, publicate în reviste recunoscute în perioada 1 ianuarie – 8 mai 2020. Au fost căutate studii eligibile, pentru a evalua caracteristicile epidemiologice, clinice și rezultatele cazurilor confirmate de COVID-19 asociate sau nu cu manifestări neurologice. Totodată a fost inclusă experiența și datele acumulate în cadrul Institutului de Medicină Urgentă, Departamentul Neurologie, Epileptologie, Boli interne (pacienți cu accidente vasculare cerebrale – 21, pacienți cu crize epileptice – 8).

Rezultate. Infecțiile virale ale sistemului respirator sunt o problemă de sănătate publică în zilele noastre. Chiar dacă noul coronavirus SARS-CoV-2 afectează în principal sistemul respirator, implicații neurologice sunt raportate în mai multe lucrări publicate. Sunt propuse diverse mecanisme patologice pentru a explica complicațiile neurologice la pacienții COVID-19, dar ele încă nu sunt pe deplin înțelese, cercetările continuând în acest domeniu.

Concluzii. Deși manifestările neurologice ale COVID-19 nu au fost încă studiate în mod corespunzător, acest review literar, asociat cu caz clinic curent, prezintă dovezi privind apariția implicării SNC și a manifestărilor neurologice la pacienții cu COVID-19 și ajută neurologii în pregătirea lor de bază în timpul pandemiei, care este de o importanță majoră pentru prevenirea infecțiilor.

Cuvinte cheie: SARS-CoV-2, accident vascular cerebral, epilepsie, cefalee, complicații neurologice.

Introducere

Studiile clinice și experimentale au arătat că familia *Coronaviridae* are un anumit tropism pentru sistemul nervos central. Șapte tipuri de coronavirus sunt cunoscute în prezent capabile de a infecta oamenii. Coronavirurile nu sunt întotdeauna limitate la tractul respirator și, în anumite condiții, pot invada sistemul nervos central și pot provoca patologii neurologice. Potențialul de neuroinvasie este bine documentat în majoritatea coronavirusurilor umane (OC-43, 229E, MERS și SARS) și la unele coronavirusuri animale (encefalomielita hemaglutinantă la porc).

Abstract

Introduction. Clinical and experimental studies have shown that the coronavirus family has a certain tropism for the central nervous system. The most common symptoms of the central nervous system are dizziness and headache, and of the peripheral nervous system – impairment of taste (ageusia) and smell (hypo- / anosmia). Patients with a more severe course of the disease are more likely to develop neurological symptoms than patients with mild to moderate disease. Complications observed in patients with COVID-19 include stroke, Guillian-Barre syndrome, acute transverse myelitis, acute encephalitis, myopathies, rhabdomyolysis, sepsis and vasculitis.

Material and methods. Study type narrative literature review. We searched on *PubMed Central* and *Google Scholar* engines the following keywords: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „neurology”, „neurological”, „manifestations” and „complications”. We analysed articles written in English *in extenso*. The time period covered was January 1st, 2020 to May 8th, 2020. Eligible studies were sought to evaluate the epidemiological, clinical features and results of confirmed cases of COVID-19 associated or not with neurological manifestations. At the same time, the experience and data accumulated within the Institute of Emergency Medicine, Department of Neurology, Epileptology, Internal Diseases (patients with stroke – 21, patients with epileptic seizures – 8) were included.

Results. Viral infections of the respiratory system are a nowadays public health problem. Even new coronavirus SARS-CoV-2 has been observed to principally affect the respiratory system, neurological involvements have already been reported in some published work. Various pathogenic mechanisms have been proposed to explain the neurological complications of COVID-19. Initial descriptions of people with COVID-19, but research continuing in this field.

Conclusions. While neurological manifestations of COVID-19 have not been yet studied appropriately, this review, associated with a clinical case presentation, highlight the evidence on the occurrence of central nervous system involvement and neurological manifestations in patients with COVID-19 and helps neurologists in their preparation during the pandemic, which is of utmost importance to prevent horizontal infections.

Key words: SARS-CoV-2, stroke, epilepsy, headache, neurological complications.

Introduction

Clinical and experimental studies have shown that the coronavirus family has a certain tropism for the central nervous system. Seven types of coronavirus can infect humans. Coronaviruses are not always confined to the respiratory tract, and under certain conditions they can invade the central nervous system and cause neurological pathologies. The potential for neuroinvasion is well documented in most human coronaviruses (OC-43, 229E, MERS and SARS) and in some animal coronaviruses (porcine haemagglutinating encephalomyelitis coronavirus).

Pandemia COVID-19 ne afectează pe toți, indiferent de locul în care ne aflăm și de activitățile noastre curente. Pe măsură ce pandemia progresa, aflăm din ce în ce mai multe despre această boală și efectul posibil al acesteia asupra pacienților cu patologie neurologică. Recent s-a arătat că, pe lângă simptomele sistemice și respiratorii, 36,4% dintre pacienții cu COVID-19 dezvoltă simptome neurologice, inclusiv de genă centrală: amețeli, cefalee, dereglări ale conștiinței, atât ale nivelului: somnolență, somnolență, comă, cât și ale conținutului: confuzie sau delir; ataxie; crize epileptice și de natură periferică: afectarea gustului, mirosului, a văzului și/sau durerea neuropată. Cele mai întâlnite simptome de natură centrală sunt amețelile și cefaleea, iar de natură periferică – afectarea gustului (ageuzie) și mirosului (hipo-/anosmie). Pacienții cu o evoluție mai gravă a bolii sunt mai susceptibili să dezvolte simptome neurologice, decât pacienții cu boală ușoară sau moderată. Printre complicațiile observate la pacienții cu COVID-19 se numără accidentul vascular cerebral, sindromul Guillain-Barre, mielita transversă acută, encefalita acută, miopatiile, rhabdomyoliza, sepsisul și vasculitele.

Prezentăm un review al manifestărilor și complicațiilor neurologice ale COVID-19. Scopul nostru este să informăm neurologii și medicii care lucrează cu cazuri suspecte de COVID-19 despre posibilele manifestări și complicații neurologice rezultate ale acestei noi infecții.

Material și metode

Am căutat pe motoarele *PubMed Central* și *Google Scholar*, în cărți de specialitate, ghiduri și protocoale, următoarele cuvinte-cheie „COVID-19”, „coronavirus”, „SARS-CoV-2”, „neurology”, „neurological”, „manifestations” și „complications”. Am căutat articole în limba engleză. Perioada de timp acoperită a fost de la 1 ianuarie 2020 până la 8 mai 2020. Au fost căutate studii eligibile, pentru a evalua caracteristicile epidemiologice, clinice și rezultatele cazurilor confirmate de COVID-19 asociate sau nu cu manifestări neurologice.

Totodată a fost inclusă experiența și datele acumulate în cadrul Institutului de Medicină Urgentă, Departamentul Neurologie, Epileptologie, Boli interne (pacienți cu AVC – 21, pacienți cu crize epileptice – 8), cu prezentarea unui caz clinic.

De asemenea, au fost analizate și recomandările managementului complicațiilor neurologice, studii de observație și rapoarte de caz. Este important de menționat că datele noi apar în mod regulat și, până în prezent, constau, în mare parte, din variante pre-print ale articolelor, rapoartelor de caz și ale seriilor de cazuri mici.

Rezultate

1. Particularitățile managementului Accidentului Vascular Cerebral Acut pe timp de pandemie COVID-19

1.1. *Epidemiologie.* Un studiu realizat în China, Wuhan, pe 214 pacienți cu COVID-19 a precizat dezvoltarea evenimentelor vasculare cerebrale acute la 6 pacienți. Astfel, prevalența accidentului vascular cerebral (AVC) a fost de 2,8%, iar la pacienții cu formă severă de COVID-19 – 5,7% [1]. Un studiu

The COVID-19 pandemic affects us all, no matter where we are and our current activities. As the pandemic progresses, we learn more and more about this disease and its possible effect on patients with neurological pathology. It has recently been shown that, in addition to systemic and respiratory symptoms, 36.4% of patients with COVID-19 develop neurological symptoms, including central genesis symptoms, as: dizziness, headache, disturbances of consciousness, both level-dependant: drowsiness, stupor, coma, and content-related: confusion or delirium; ataxia; epileptic seizures and symptoms of peripheral origin: taste, smell, vision impairment and / or neuropathic pain. The most common symptoms of the central nervous system are dizziness and headache, and of the peripheral nervous system – impairment of taste (ageusia) and smell (hypo- / anosmia). Patients with a more severe course of the disease are more likely to develop neurological symptoms than patients with mild to moderate disease. Complications observed in patients with COVID-19 include stroke, Guillain-Barre syndrome, acute transverse myelitis, acute encephalitis, myopathies, rhabdomyolysis, sepsis and vasculitis.

We present a review of the neurological manifestations and complications of COVID-19. Our goal is to inform neurologists and physicians working with suspected cases of COVID-19 about possible manifestations and possible neurological complications resulting from this new infection.

Material and methods

We searched on PubMed Central and Google Scholar engines, in specialized books, guides and protocols, the following keywords „coronavirus”, „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „neurology”, „neurological”, „manifestations” and „complications”. We analysed articles written in English. The time period covered was January 1st, 2020 to May 8th, 2020. Eligible studies were sought to evaluate the epidemiological, clinical features and results of confirmed cases of COVID-19 associated or not with neurological manifestations.

At the same time, the experience and data accumulated within the Institute of Emergency Medicine, Department of Neurology, Epileptology, Internal Diseases (patients with stroke – 21, patients with epileptic seizures – 8) were included, with the presentation of a clinical case.

The recommendations for the management of neurological complications, observational studies and case reports were also analysed. It is important to note that new data appears regularly, and to date, consists largely of pre-print versions of articles, case reports and small case series.

Results

1. Peculiarities of Acute Stroke management during the COVID-19 pandemic

1.1. *Epidemiology.* A study conducted in China, Wuhan, on 214 patients with COVID-19 specified the development of acute cerebral vascular events in 6 patients. Thus, the prevalence of Stroke was 2.8%, and in patients with severe COVID-19 – 5.7% [1]. A retrospective study in China reported ischemic stroke in ~ 6% of patients with COVID-19 [2].

retrospectiv din China a raportat AVC ischemic la ~6% dintre pacienții cu COVID-19 [2].

O cercetare realizată în Franța pe 58 de pacienți internați în unități de terapie intensivă a detectat 3 cazuri de AVC ischemice [3]. Un alt studiu din Franța, pe 150 pacienți, a constatat dezvoltarea unui AVC ischemic pe fondal de infecție COVID-19 la 4 pacienți [4]. Un alt articol prezintă rezultatele cercetării complicațiilor tromboembolice pe 184 pacienți. În pofida tratamentului tromboprotectiv 31% pacienți au dezvoltat tromboembolii dintre care 3 – AVC ischemic (1,6%) [5].

Un studiu realizat în Londra prezintă cazurile a șase pacienți cu COVID-19 și AVC, aceștia având niveluri elevate ale D-dimerilor, dar și factori de risc preexistenți [6].

1.2. Accidentul Vascular Cerebral la tineri și COVID-19. În literatura de specialitate au început să apară rapoarte cu privire la asocierea infecției COVID-19 cu AVC la pacienții tineri (18 – 50 ani). Astfel, un studiu publicat în *New England Journal of Medicine*, prezintă 5 pacienți cu COVID-19 cu vârsta cuprinsă între 33 și 49 de ani care au dezvoltat un AVC ischemic acut prin afectarea unui vas mare, toți fiind internați într-un interval de 2 săptămâni [7]. Prin comparație, în perioada precedentă de 12 luni, la fiecare 2 săptămâni asistență specializată în această instituție a fost acordată la un număr mediu de 0,73 pacienți tineri cu AVC. Doi dintre cei 5 pacienți au întârziat să apeleze la serviciul de asistență de urgență din cauza îngrijorărilor legate de pandemie [7].

1.3. Mecanismele patogenetice ale Accidentului Vascular Cerebral în infecția SARS-CoV-2. Există dovezi că infecțiile respiratorii sunt un factor de risc pentru AVC [8]. Infecția cu coronavirusuri, mai ales SARS-CoV-2 (sindrom respirator acut sever asociat coronavirusului de tip 2), provoacă așa numita „furtună citokinică”, care poate fi una din verigile patogenetice în provocarea AVC-ului [9].

Există mai multe mecanisme prin care infecția cu coronavirus acționează asupra sistemului nervos. Unul dintre acestea este leziunea directă. La moment sunt dovezi insuficiente că SARS-CoV-2 ar invade sistemul nervos central (SNC) pe cale sangvină [10]. Un alt mecanism direct este cel neuronal. După ce coronavirusul infectează mucoasa nazală, prin intermediul tractului olfactiv, acesta poate infecta creierul și lichidul cefalorahidian (LCR) în decurs de o săptămână, provocând reacție inflamatorie și demielinizare. Diseminarea pe traiectul nervilor este posibilă prin polarizarea neuronilor, această proprietate oferă capacitatea de a primi și transfera informație. Acest transport poate fi retrograd sau anterograd și este facilitat de proteine numite dineină și kinezină, care pot fi ținte ale virusurilor [11]. Odată intrat în SNC, virusurile pot genera modificări ale neuronilor, după cum a demonstrat un studiu realizat de Gu și colab., care a depistat în 8 autopsii ale victimelor SARS, modificări histopatologice neuronale ale cortexului și hipotalamusului [12]. De exemplu, după expunerea la SARS-CoV prin inhalare, Netland și colab. au detectat coronavirusul după 60 de ore în bulbul olfactiv și după patru zile a fost confirmată diseminarea sa în cortexul piriform și nucleul raphe dorsal, acesta din urmă localizat în trunchiul cerebral [13]. Prin nucleul fasciculului solitar, SNC primește informații de la chemoreceptorii care detectează modificări ale concen-

A study conducted in France on 58 patients admitted to intensive care units detected 3 cases of ischemic stroke [3]. Another french study, on 150 patients, found the development of ischemic stroke due to COVID-19 infection in 4 patients [4]. A Dutch paper focused on research of thromboembolic complications in 184 patients. Despite thromboprophylactic treatment, 31% of patients developed thromboembolism, 3 of which – ischemic stroke (1.6%) [5].

A study conducted in London presents the cases of six patients with COVID-19 and stroke, who have high levels of D-dimers, but also pre-existing risk factors [6].

1.2. Stroke in young people and COVID-19. Recently in medical literature reports about COVID-19 and strokes in young adults (18-50 years) starts to appear. Thus, a study published in the *New England Journal of Medicine*, presents 5 patients with COVID-19 aged between 33 and 49 years who developed a large vessel acute ischemic stroke, all being admitted in a range of 2 weeks [7]. In comparison with previous 12-month period, every 2 weeks specialized care was provided in this institution to an average of 0.73 young stroke patients. Due to pandemic concerns, two of the 5 patients delayed in seek for medical assistance [7].

1.3. Pathogenic mechanisms of stroke in SARS-CoV-2 infection. There is evidence that respiratory infections are a risk factor for stroke [8]. Coronavirus infection, especially SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome associated with type 2 coronavirus), causes the so-called “cytokine storm”, which may be one of the pathogenetic links in stroke [9].

There are several mechanisms by which coronavirus infection acts on the nervous system. One of these is direct injury. There is currently insufficient evidence that SARS-CoV-2 may invade the central nervous system (CNS) through the bloodstream [10]. Another direct mechanism is the neural one. After the coronavirus infects the nasal mucosa through the olfactory tract, it can infect the brain and cerebrospinal fluid (CSF) within a week, causing an inflammatory reaction and demyelination. Dissemination along the nerve pathway is possible through the polarization of neurons, this property provides the ability to receive and transfer information. This transport can be retrograde or anterograde and is facilitated by proteins called dynein and kinesin, which can be targets for viruses [11]. Once inside the CNS, viruses can cause changes in neurons, as demonstrated by a study conducted by Gu *et al.*, which found in 8 autopsies of SARS victims, neuronal histopathological changes in the cortex and hypothalamus [12]. For example, after inhalation exposure to SARS-CoV, Netland *et al.* detected the coronavirus after 60 hours in the olfactory bulb and after four days its dissemination was confirmed in the piriform cortex and the dorsal nucleus raphe, the latter located in the brainstem [13]. Through the nucleus of the solitary tract, the CNS receives information from chemoreceptors that detect changes in CO₂ and O₂ concentrations, changes in these components lead to an increase or decrease in respiratory effort [14]. In this way, the nuclei of the brainstem have connections to the respiratory system [14, 15], and coronavirus infiltration into this structure could trigger death by altering these neuro-

trațiilor de CO₂ și O₂, modificările acestor componente duc la creșterea sau scăderea efortului respirator [14]. În acest fel, nucleeele trunchiului cerebral au conexiuni cu sistemul respirator [14, 15], iar infiltrarea coronavirusului în această structură ar putea declanșa moartea prin alterarea acestor grupări neuronale responsabile de actul de respirație [15].

Alt mecanism este cel al leziunii prin hipoxie. Când virusul afectează alveocitele pulmonare, se produce exudat inflamator alveolar și interstițial, edem și formare de membrane transparente. Aceasta duce la dereglarea schimbului gazos și, respectiv, hipoxia SNC. Astfel, diminuează pH-ul, apar radicali liberi, ducând la vasodilatație cerebrală, tumefiere celulară, edem interstițial – până la întreruperea circulației cerebrale. Hipoxia poate provoca răspunsuri inflamatorii, cum ar fi infiltrarea celulelor inflamatorii și secreția de citokine, agravând prin aceasta ischemia cerebrală [16]. La pacienții cu factori de risc pentru AVC, hipoxia este un factor precipitant al AVC-ului acut.

Acțiunea patogenă a unui virus asupra sistemului nervos poate fi mediată și prin mecanisme imune [17]. A fost determinată reducerea și hiperactivarea limfocitelor T periferice CD4 și CD8 la pacienții în stare critică. De asemenea s-au constatat concentrații crescute de celule T CD4 proinflamatorii și granule citotoxice T CD8, ceea ce sugerează prezența unui răspuns imun antiviral exprimat și supraactivarea celulelor T [18]. În plus, câteva studii au raportat că limfopenia este o caracteristică comună a COVID-19 [19, 20], ceea ce sugerează că acest eveniment este un factor critic cu impact major asupra severității manifestărilor și mortalității.

Infecțiile virale severe pot duce la sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS). Acesta se poate declanșa în pneumonia cauzată de infecția cu coronavirus. Un component important al „furtunii citokinice” este interleukina 6 (IL-6), aceasta corelând pozitiv cu severitatea simptomelor în COVID-19. Inflamația favorizează ateroscleroza și afectează stabilitatea plăcilor deja formate [21]. Inflamației îi este din ce în ce mai mult atribuit rolul de factor decisiv în fiziopatologia bolilor cerebrovasculare [22]. Factorii inflamatori din sânge (de ex. interleukinele și proteina C reactivă) sunt responsabile de evenimentele moleculare timpurii cauzate de tulburările de coagulare [23]. În această ordine de idei, pneumonia din COVID-19 este o verigă patogenetică în instalarea AVC-ului.

Rapoartele preliminare despre pandemia cu coronavirus arată că pacienții fac trombocitopenie (36.2%) și au ridicat nivelul D-dimerilor (46.4%), aceste schimbări fiind chiar mai pronunțate la pacienții cu evoluție severă a infecției (57.7% și 59.6%, respectiv) [24]. Atât trombocitopenia, cât și D-dimerii crescuți, pot fi explicați prin activarea excesivă a cascadei coagulării și a trombocitelor. Infecțiile virale provoacă răspunsul inflamator sistemic și cauzează un dezechilibru între mecanismele homeostatice procoagulante și anticoagulante [25].

Un alt mecanism este cel cu implicarea enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ECA2). Această enzimă joacă un rol important în reglarea presiunii arteriale și mecanismele anti-aterosclerotice [26]. Ultima secvențiere completă a genomului a demonstrat că SARS-CoV-2 folosește receptorul ECA2 [27]. Acești viruși se leagă de receptorii ECA2, ducând la elevarea

nal groups responsible for the act of breathing [15].

Another mechanism is that of hypoxia injury. When the virus affects the lung alveocytes, inflammatory alveolar and interstitial exudate, edema and the formation of transparent membranes occur. This leads to gas exchange disorder and CNS hypoxia, respectively. Thus, the pH decreases, free radicals appear, leading to cerebral vasodilation, cell swelling, interstitial edema – until the interruption of cerebral circulation. Hypoxia can cause inflammatory responses, such as inflammatory cell infiltration and cytokine secretion, thereby aggravating cerebral ischemia [16]. In patients with risk factors for stroke, hypoxia is a precipitating factor for acute stroke.

The pathogenic action of a virus on the nervous system can also be mediated by immune mechanisms [17]. Reduction and hyperactivation of CD4 and CD8 peripheral T lymphocytes in critically ill patients was determined. Increased concentrations of proinflammatory CD4 T cells and CD8 cytotoxic T granules were also found, suggesting the presence of an expressed antiviral immune response and overactivation of T cells [18]. In addition, several studies have reported that lymphopenia is a common feature of COVID-19 [19, 20], which suggests that this event is a critical factor with a major impact on the severity of manifestations and mortality.

Severe viral infections can lead to systemic inflammatory response syndrome (SIRS). It can be triggered by pneumonia caused by coronavirus infection. An important component of the “cytokine storm” is interleukin 6 (IL-6), which correlates positively with the severity of symptoms in COVID-19. Inflammation promotes atherosclerosis and affects the stability of already formed plaques [21]. The role of a decisive factor in the pathophysiology of cerebrovascular diseases is increasingly attributed to inflammation [22]. Inflammatory factors in the blood (eg. interleukins and C-reactive protein) are responsible for early molecular events caused by clotting disorders [23]. In this regard, COVID-19 pneumonia is a pathogenetic link in stroke.

Preliminary reports of the coronavirus pandemic show that patients develop thrombocytopenia (36.2%) and have elevated D-dimer levels (46.4%), with these changes being even more pronounced in patients with severe infection (57.7% and 59.6%, respectively) [24]. Both thrombocytopenia and increased D-dimers can be explained by excessive activation of the coagulation cascade and platelets. Viral infections cause the systemic inflammatory response and cause an imbalance between procoagulant and anticoagulant homeostatic mechanisms [25].

Another mechanism is that involving the angiotensin 2 converting enzyme (ACE2). This enzyme plays an important role in regulating blood pressure and anti-atherosclerotic mechanisms [26]. The last complete genome sequencing showed that SARS-CoV-2 uses the ACE2 receptor [27]. These viruses bind to ACE2 receptors, leading to elevated blood pressure levels and increasing the risk of hemorrhagic stroke. Another pathway through ACE2 is the interaction of the spike protein of SARS-CoV-2 with ACE2 in the capillary endothelium, leading to damage to the blood-brain barrier and CNS invasion [28].

Another possible mechanism described is the appearance

valorilor tensiunii arteriale și crescând riscul de AVC hemoragic. O altă cale prin intermediul ECA2 este interacțiunea proteinei spike a SARS-CoV-2 cu ECA2 din endoteliul capilar, ducând la lezarea barierei hemato-encefalice și invazia SNC [28].

Un alt posibil mecanism descris este apariția anticorpilor antifosfolipidici. Aceștia au fost descriși la pacienții cu COVID-19 și AVC. Dar acești anticorpi pot crește tranzitor la pacienții cu maladii critice sau în alte infecții. Prezența acestor anticorpi poate duce rar la evenimente trombotice greu de diferențiat de alte cauze ale trombozei multifocale la pacienții critici [29].

1.4. Rolul sindromului metabolic în dezvoltarea Accidentului Vascular Cerebral ischemic la pacienții cu COVID-19. Diabetul zaharat de tip 2, hipertensiunea arterială și obezitatea sunt cele mai frecvente comorbidități la pacienții infectați cu COVID-19 și reprezintă cele trei componente principale ale sindromului metabolic [30]. Conform mai multor rapoarte, inclusiv a celor din Centrul pentru Control și Prevenire a Bolilor, pacienții cu diabet zaharat și sindrom metabolic ar putea avea un risc de până la zece ori mai mare de deces atunci când contractează COVID-19 [31].

În infecțiile cu COVID-19 este esențial controlul metabolic: al glicemiei, al nivelurilor serice ale lipidelor și al tensiunii arteriale. Această abordare este importantă pentru a preveni complicațiile metabolice și vasculare bine stabilite cu aceste comorbidități primare [32].

1.5. Principii generale de management al Accidentului Vascular Cerebral pe timp de pandemie. Accidentul vascular cerebral rămâne o urgență medicală și în timpul pandemiei. Evaluarea la timp a pacienților cu AVC pentru tratamentul hiperacut, indiscutabil are impact asupra rezultatelor funcționale ale pacienților cu AVC [33]. Însă, în perioada actuală, se necesită optimizarea măsurilor de tratament, deoarece pacienții cu AVC sever ce necesită spitalizare au un risc mare să evolueze cu rezultate nesatisfăcătoare, ceea ce ar avea în consecință o morbiditate și mortalitate înaltă [34, 35].

În contextul dat au fost elaborate recomandări pentru fiecare etapă de tratament a pacienților pe timpul pandemiei COVID-19, având ca scop să nu sufere calitatea îngrijirii, în ciuda resurselor limitate [36].

Etapă prehospitală. Chiar și pe timpul pandemiei COVID-19, în caz de simptome suspecte pentru AVC, pacienții trebuie să apeleze serviciul 112. Însă, suplimentar la triajul standard, se impune un screening suplimentar, care ar include un screening pentru infecții și istoric de călătorii. Astfel, dacă screening-ul de control al infecției și/sau screening-ul istoricului de călătorie sunt pozitive, ar trebui activat Cod de AVC protejat (CAVCP) [34]. Pacienții cu semne neconcludente pentru AVC sau simptome ușoare, fără indicații pentru tratament acut, pot fi evaluați prin telemedicină, ceea ce ar facilita decizia despre necesitatea spitalizării urgente [35, 37, 38].

Evaluarea în unitatea de primiri urgente. Luând în considerare amploarea de răspândire a COVID-19 și cazurile asimptomatice, toți pacienții cu simptome de AVC trebuie tratați ca pacienți COVID-19-suspect sau COVID-19-probabil și tot personalul medical care intră în contact cu pacientul, trebuie să poarte echipamentul personal de protecție (EPP), tratamentul efectuându-se într-o zonă special destinată [39-41]. În mo-

of antiphospholipid antibodies. These have been described in patients with COVID-19 and stroke. But these antibodies can temporarily increase in patients with critical illnesses or other infections. The presence of these antibodies can rarely lead to thrombotic events that are difficult to differentiate from other causes of multifocal thrombosis in critically ill patients [29].

1.4. The role of metabolic syndrome in the development of ischemic stroke in patients with COVID-19. Type 2 diabetes, high blood pressure and obesity are the most common comorbidities in patients infected with COVID-19 and are the three main components of metabolic syndrome [30]. According to several reports, including from the Centers for Disease Control and Prevention, patients with diabetes and metabolic syndrome may be up to ten times more likely to die when being infected with COVID-19 [31].

In COVID-19 infections, metabolic control is essential: blood glucose, serum lipid levels and blood pressure. This approach is important to prevent well-established metabolic and vascular complications with these primary comorbidities [32].

1.5. General principles of stroke management during pandemic. Timely assessment of patients with stroke for hyperacute treatments such as thrombolysis and thrombectomy impact functional outcomes and mortality of patients with stroke [33]. Furthermore, stroke remains a medical emergency even during a pandemic. Optimizing outcomes matter even more in these times as patients affected with severe stroke require hospitalization and may potentially be at greater risk of in-patient morbidity and mortality [34, 35].

In this context, we present recommendations for the management of acute stroke during the COVID-19 pandemic, developed for each stage of stroke treatment, with the aiming of adapting care but preserving quality standards despite potentially limited resources [36].

Prehospital stage. Even during the COVID-19 pandemic, in case of suspected stroke, patients should call 112. However, in addition to standard triage, screening for infection and travel history is required. Thus, if infection and / or travel history screening are positive, the Protected Stroke Code (PSC) should be activated [34].

Patients with inconclusive signs of stroke or mild symptoms, with no indication for acute treatment, may be evaluated via telemedicine to help in determination if immediate hospitalization is necessary [35, 37, 38].

Evaluation in the Emergency Room. Given the degree of community spread of COVID-19, along with cases of asymptomatic transmission, all patient with acute stroke symptoms should be treated as suspected or possible COVID-19 patients, and all personnel physically in contact should wear appropriate personal protective equipment (PPE), with treatment in designated location separated from the rest of the patients [39-41]. When there is an aerosol generating procedure, precautions should be upgraded to include airborne precautions, including a fit-tested N95 respirator.

It may be possible in selected cases (transient ischemic attack and small lacunar infarction, with minimal neurological

mentul când există o procedură generatoare de aerosol, cu scop de protecție aeriană, se recomandă utilizarea respiratorului de tip N95. În cazuri selectate (atac ischemic tranzitoriu și infarct lacunar mic, cu deficit neurologic minim), se recomandă examinarea în condițiile unității de primiri urgente (UPU), evitând internarea în spital [37].

Managementul intra-spitalicesc. În contextul faptului că spitalele se sufocă de influxul pacienților cu COVID-19 și majoritatea secțiilor sunt adaptate pentru tratamentul pacienților infectați, ar fi bine de prevăzut spațiu pentru tratamentul pacienților cu AVC. Pacienții tratați prin tromboliză trebuie monitorizați conform protocolului actual de tratament al AVC-ului [33]; însă, pentru a evita expunerea nedorită a personalului, monitorizarea s-ar putea efectua prin videoconferință [35, 38, 42].

Toți pacienții cu AVC trebuie să beneficieze de cel mai bun tratament accesibil, chiar dacă nu este posibilă respectarea cronologiei evaluării semnelor vitale [38]. Contrar recomandărilor de admitere a pacienților după tromboliză în secția de terapie intensivă (STI), ei pot fi internați în secțiile de neurologie sau „accident vascular cerebral”, supravegheați de neurologi sau neurologi vasculari [38, 43, 44].

Pacienții cu AVC care necesită monitorizare în condiții de terapie intensivă din cauza unor stări critice pot fi internați în STI, dar în zona liberă de COVID-19. Acești pacienți vor fi supravegheați de medicul intensivist, iar medicul neurolog vascular va face vizite la distanță. Astfel s-ar reduce atât utilizarea EPP, cât și riscul de transmitere a virusului [34, 35].

Planificarea reabilitării. Kinetoterapia, terapia ocupațională, logoterapia, și alte proceduri de reabilitare sunt parte a procesului de recuperare după AVC [33, 45]. Însă, metodele de recuperare trebuie alese ținând în vedere, și nu numai, să se implice toate serviciile de terapie, preferabil fiind de a face accentul pe exerciții pe care pacientul ar putea să le practice singur „ca temă pe acasă” [35].

Procedura de externare. Mulți pacienți ce supraviețuiesc unui AVC vor rămâne cu dizabilități severe care necesită continuarea tratamentului în unități de reabilitare. Însă, spitalele de reabilitare ar putea avea nevoie să reprofileze paturile pentru pacienți acuti. Astfel, dacă pacientul este stabil din punct de vedere medical, până la sfârșitul pandemiei, este recomandată externarea la domiciliu [35].

1.6. Remarci finale / recomandări. În condiția pandemiei cu COVID-19, trebuie să fim conștienți despre impactul acestei pandemii asupra sistemului medical, ce în scurt timp va duce la epuizarea resurselor existente. Evaluarea și intervenția clinică în faza hiperacută a AVC-ului sunt o provocare pe timpul pandemiei COVID-19. În timp ce trebuie de menținut standardele înalte de îngrijire, crucială este prevenția transmiterii agenților patogeni către membrii echipei sau altor pacienți. Verigile cheie pentru supraviețuire în această perioadă sunt procedeele de screening vigilente, respectarea măsurilor stabilite de prevenire și control al infecțiilor și lucru bine coordonat în echipă.

1.7. Caz clinic. În Departamentul de Neurologie din cadrul Institutului de Medicină Urgentă a fost internată o pacientă în vârstă de 58 ani cu suspexie la AVC. Clinic, pacienta prezenta

deficit), to obtain complete testing and critical evaluations in the emergency room, avoiding hospital admission [37].

Inpatient care. Taking into account the fact that hospitals are „suffocating” from the enormous inflow of patients with COVID-19 and most of the wards are adapted for the treatment of infected patients, it is indispensable to create space for the treatment of stroke patients. Patients treated by thrombolysis should be monitored according to the current stroke treatment protocols [33]; however, in order to avoid undesirable exposure of the medical staff, monitoring of patients might be performed by using telemedicine modalities [35, 38, 42].

All stroke patients should receive the best available treatment, even if it is not possible to follow the timing of vital signs’ assessment [38]. Contrary to the accepted recommendations for the admission of stroke patients to the intensive care unit (ICU) after the thrombolysis, they might be admitted to the neurology or “stroke” departments and supervised by neurologists or vascular neurologists [38, 43, 44].

Stroke patients requiring intensive care due to critical conditions might be admitted to the ICU but in a COVID-19-free area. These patients will be supervised by an intensive care physician, and a vascular neurologist will conduct remote surveillance. This will reduce both the use of PPE and the risk of virus transmission [34, 35].

Rehabilitation. Physical, occupational and speech therapy, as well as other rehabilitation procedures are essential parts of the recovery after stroke [33, 45]. However, recovery methods should be selected in a targeted manner and not immediately involve all the possible therapy services, but emphasizing on exercises that the patient could practice alone as a “homework” [35].

Discharging procedure. Many patients surviving after stroke will experience severe disability that requires continuing of the treatment in rehabilitation facilities. However, rehabilitation hospitals might be forced to remodeling for acute patients. Thus, if the patient is clinically stable until the end of the pandemic, discharge at home is recommended [35].

1.6. Final remarks / recommendations. In conditions of the COVID-19 pandemic, we must be aware of its impact on the healthcare system, which soon will result in the depletion of existing resources. Evaluation and clinical intervention in the hyperacute phase of the stroke are a challenge during the COVID-19 pandemic. While high standards of care should be maintained, it is also crucial to prevent the transmission of pathogens to the team members or other patients. The key factors for survival during this period are vigilant screening procedures, compliance with established measures for infection prevention and control, and well-coordinated teamwork.

1.7. Case report. A 58-year-old patient with a suspected stroke was admitted in the Neurology Department of the Institute of Emergency Medicine. Clinically, the patient presented confusion and receptive language disorders (sensory aphasia). Examination by head computed tomography (CT) scan revealed a temporo-occipital hematoma (volume ≈30 ml) in the left hemisphere, without intraventricular haemorrhage. The first test for COVID-19 (by PCR method) on admission was negative. Few days after, the patient developed fever. On

confuzie și tulburări de limbaj receptiv (afazie senzorială). Examinarea prin tomografie computerizată cerebrală a evidențiat un hematom temporo-occipital (≈ 30 ml în volum) în emisfera stingă, fără erupere în sistemul ventricular. Primul test la COVID-19 (prin metoda PCR) la internare era negativ. Evolutiv, pacienta a dezvoltat febră. La a 3-a zi de internare testarea la COVID-19 s-a dovedit a fi pozitivă. Pacienta a fost transferată în secția Reanimare, reprofilată pentru pacienții cu COVID-19 în stare gravă. Examinarea prin tomografie computerizată toracală a evidențiat prezența unei pneumonii interstițiale în pulmonul drept. Pacientei i s-a administrat tratament intensiv, inclusiv cu antivirale (Lopinavir/Ritonavir), antibiotice (Azitromicină), antimalarice (Hidroxiclorochină) și anticoagulante (Fraxiparină) conform protocolului clinic național „*Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)*”. În dinamică, starea pacientei cu evoluție pozitivă. Peste 2 săptămâni testarea repetată la COVID-19 a fost negativă, pacienta fiind externată.

2. Particularitățile managementului epilepsiei pe timp de pandemie COVID-19

2.1. Generalități. Persoanele cu epilepsie, precum și familiile / îngrijitorii acestora, dar și clinicienii, se confruntă nu doar cu componentul infecțios al pandemiei, dar și cu consecințele acesteia [46].

Crizele epileptice la pacienții cu COVID-19 au fost documentate pentru prima dată de Moriguchi și colegii săi [47]. Acum, este clar că COVID-19 poate induce manifestări neurologice, cum ar fi dezvoltarea crizelor epileptice și alterarea stării mentale, iar la pacienții cu așa simptomatologie, împreună cu examenul tipic neurologic, testarea pentru virusul SARS-CoV-2 trebuie obligatoriu să fie efectuată [48]. La moment, există dovezi limitate cu referire la SNC drept o țintă a virusului SARS-CoV-2. Virusul interacționează cu receptorul ECA2 pentru a pătrunde în celule, iar celulele gliale, cât și neuronii exprimă acești receptori pe suprafața lor, ceea ce îi face potențiale ținte. Totuși, nu este încă clar gradul în care virusul SARS-CoV-2 penetrează bariera hemato-encefalică [49].

2.2. Particularități ale statusului epileptic în cadrul COVID-19. COVID-19 va avea implicații majore și asupra managementului și abordării statusului epileptic (SE) în STI datorită limitărilor potențiale ce pot surveni în redresarea aparatelor de ventilație mecanică și a personalului medical [50]. Mortalitatea în SE, raportată din diferite surse variază de la 5% la 39% [51], iar incidența în timpul pandemiei COVID-19 rămâne aceeași (74/100.000 populație pe an) [51], fiind una dintre cele mai frecvente urgențe neurologice grave din STI [50].

Primul raport de caz cu SE [52] este cel al unei paciente de 30 ani, anterior sănătoasă, care a fost internată cu crize epileptice generalizate tonico-clonice și tuse uscată, care a debutat cu cinci zile înainte de adresare. Investigația prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) cerebrală și valorile LCR-ului normale, iar tomografia computerizată toracică a evidențiat opacități focale în sticlă mată. Proba pentru COVID-19 pozitivă, folosind ca test reacția de polimerizare în lanț cu revers transcriptază. Simptomele pacientei s-au îmbunătățit după utilizarea de medicamente antiepileptice și antivirale. Autorii acestui raport sugerează ipoteza precum că etiologia crizelor

the 3rd day of hospitalization, COVID-19 testing was positive. The patient was transferred to the intensive care unit, reprofiled for patients with severe COVID-19. Examination by chest CT revealed the presence of interstitial pneumonia in the right lung. The patient was on intensive treatment, including antivirals (Lopinavir/Ritonavir), antibiotics (Azithromycin), antimalarials (Hydroxychloroquine) and anticoagulants (Fraxiparin) according to the national clinical protocol. New type coronavirus infection (COVID-19). On repetitive assessments, patient's condition has improved. After 2 weeks the repeated testing of COVID-19 was negative, the patient being discharged.

2. Peculiarities of epilepsy care during the COVID-19 pandemic

2.1. Overview. People with epilepsy as well as their families / caregivers and also clinicians face not only the infectious side of the pandemic, but also its consequences [46].

Epileptic seizures in patients with COVID-19 were documented for the first time by Moriguchi and colleagues [47]. Now it is clear that COVID-19 can cause neurological manifestations, such as epileptic seizures and altered mental status, and in such patients, along with the typical neurological examination, testing for the SARS-CoV-2 virus must be performed [48]. Currently, there is limited evidence about the CNS as being a target for the SARS-CoV-2 virus. The virus interacts with ACE2 receptors to enter the cells, and glial cells as well as neurons express these receptors on their surface, thus, making them potential targets. However, the extent to which the SARS-CoV-2 virus penetrates the blood-brain barrier is not yet clear [49].

2.2. Peculiarities of the status epileptic in COVID-19. COVID-19 will definitely have major implications for the management of status epilepticus (SE) in the ICU due to potential limitations in the availability of mechanical ventilators and medical staff [50]. According to various sources, mortality in SE varies from 5% to 39% [51] and the incidence during the COVID-19 pandemic remains the same (74/100.000 population per year) [51], being one of the most common serious neurological emergencies in the ICU [50].

The first case report of SE [52] refers to a 30-year-old, previously healthy patient that was hospitalized with generalized tonic-clonic seizures and dry cough, which appeared five days before the admission. Brain magnetic resonance imaging (MRI) and CSF analysis were unremarkable, while chest computed tomography revealed focal pulmonary ground glass opacities. The test for COVID-19 was positive, confirmed by polymerization chain reaction. Patient's condition improved after administration of antiepileptic and antiviral drugs. The authors of this case report suggest that the cause of epileptic seizures might be due to encephalitis and viral invasion into the brain tissue or due to a toxic effect of inflammatory cytokines [52].

Another case report [53] describes the first patient who was considered to have developed focal SE as the initial symptom of SARS-CoV-2 infection. It presents the case of a 78-year-old patient that started with repetitive oral automatisms and

epileptice se poate datora encefalitei și invaziei cerebrale al virusului sau a unui efect toxic al citokinelor inflamatorii [52].

Ulterior, alt raport de caz [53] descrie primul pacient care se consideră că a dezvoltat SE focal ca prim simptom de manifestare a infecției cu SARS-CoV-2, prezentând cazul unei paciente de 78 ani, ce a debutat inițial cu automatisme bucale repetitive și afazie, cu o durată de mai mult de 6 ore asociate cu descărcări epileptiforme continuu temporal stânga la electroencefalogramă (EEG), fără simptome respiratorii (cum ar fi tuse sau dispnee), dar pozitivă pentru SARS-CoV2 [53]. Acest raport de caz vine să sugereze ipoteza că SARS-CoV-2 ar putea declanșa crize epileptice printr-un mecanism patogenetic neurotrop, sugerând importanța luării în considerare a posibilelor manifestări neurologice ale infecției cu SARS-CoV-2, chiar și ca prezentare inițială [53].

Pe lângă probabilitatea asocierii infecției cu SARS-CoV-2 ca manifestare sub formă de SE, rămâne și problema altor cauze posibile ale SE în timpul pandemiei COVID-19, spre exemplu: (1) anularea medicamentelor antiepileptice (MAE); (2) stresul; (3) febra; (4) tulburările metabolice (deshidratare, hiperglicemie, hiper- sau hiponatriemie); (5) leziunile neuronale directe ale SARS-CoV-2 (encefalita, encefalopatia, „furtuna citokinică”); (6) leziunile indirecte ale SARS-CoV-2 (AVC-ul, sinus tromboza).

Rezumând, în SE este necesară gestionarea corectă și eficientă a resurselor STI și a aparatelor de ventilare mecanică în perioada pandemiei cu COVID-19. Tratamentul optim trebuie să urmeze directive bine stabilite pentru a evita sedarea profundă, dacă este posibil, și luarea în considerare a interacțiunilor medicamentoase dintre MAE și medicamentele anti-COVID-19, propuse până la moment, în special cele antivirale și, de asemenea, calcularea raportului risc-beneficiu în acest timp cu resurse limitate.

2.3. Particularități la gravidele cu epilepsie în timpul pandemiei COVID-19. Epilepsia este o afecțiune neurologică prezentă la femei cu o prevalență estimată de 6-85 de cazuri la 1000 de femei [54, 55], iar ratele de morbiditate și mortalitate sunt mai mari comparativ cu cele ale femeilor fără epilepsie, în SUA fiind de 80 de decese la 100.000 de sarcini, iar în Marea Britanie epilepsia rămâne una dintre cele mai importante cauze indirecte ale morții materne [55, 56].

Femeile însărcinate sunt sensibile la boli respiratorii și pneumonie severă, ceea ce le poate face mai susceptibile decât populația generală la infecția cu COVID-19, mai ales dacă au o boală cronică sau complicații materne [57]. Caracteristicile clinice raportate ale femeilor însărcinate cu infecția cu COVID-19 confirmată sunt similare cu cele ale adulților neînsărcinate cu același statut [58], cele mai frecvente simptome fiind febra, tusea, dispneea, mialgia, durerile de gât și limfopenia [58-61]. Sarcina este o stare imunologică unică [62]. Cunosând că gravidele aflate în primul și al treilea trimestru sunt în stare pro-inflamatorie [62, 63], avalanșa de citokine indusă de SARS-CoV-2 ar putea induce o stare mai severă la aceste femei. Mai mult, apariția inflamației materne ca urmare a infecției virale în timpul sarcinii poate afecta mai multe aspecte ale dezvoltării creierului fetal și poate duce la o gamă largă de

aphasia, lasting more than 6 hours and associated with left temporal subcontinuous epileptiform discharges on electroencefalogram (EEG), without respiratory symptoms (such as cough or dyspnea), but positive for SARS-CoV-2 [53]. This case report suggests that SARS-CoV-2 may trigger epileptic seizures through a neurotropic pathogenic mechanism, stressing the importance of possible neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection, even as an initial presentation [53].

In addition to the possibility of SARS-CoV-2 infection to manifest as SE, there are other potential causes of SE during the COVID-19 pandemic, e.g. (1) withdrawal of antiepileptic drugs (AEDs); (2) stress; (3) fever; (4) metabolic disorders (dehydration, hyperglycemia, hyper- or hyponatremia); (5) direct neuronal lesions (encephalitis, encephalopathy, „cytokine storm”) or (6) indirect lesions (stroke, cerebral venous sinus thrombosis) of SARS-CoV-2.

In summary, SE requires an appropriate and efficient management of ICU resources and mechanical ventilation during the COVID-19 pandemic. Optimal treatment should follow well-established instructions to avoid deep sedation, where possible, consideration of the drug interactions between the AEDs and anti-COVID-19 drugs, in particular antivirals, but also calculation of the risk-benefit ratio during this time of limited resources.

2.3. Peculiarities in pregnant women with epilepsy during COVID-19 pandemic. Epilepsy is a neurological condition occurring in women with an estimated prevalence of 6-85 cases per 1000 women [54, 55], and morbidity and mortality rates are higher than in women without epilepsy, with 80 deaths per 100,000 pregnancies in the US, epilepsy being still one of the leading causes of maternal death in the UK [55, 56].

Pregnant women are prone to respiratory diseases and severe pneumonia that makes them more susceptible to COVID-19 infection compared to general population, especially if they have a chronic illness or maternal complications [57]. The reported clinical features of pregnant women with confirmed COVID-19 infection are similar to those of non-pregnant women [58], with the most common symptoms being fever, cough, dyspnea, myalgia, sore throat and lymphopenia [58-61]. Pregnancy is a unique immune condition [62]. Keeping in mind that pregnant women in the first and third trimesters are in a pro-inflammatory state [62, 63], the SARS-CoV-2-induced cytokine storm could induce a more severe condition in these women. Moreover, maternal inflammation following the viral infection during the pregnancy can affect many aspects of the fetal brain development, and cause a wide range of neuronal dysfunctions and behavioral phenotypes that are later recognized in postnatal life [63].

Currently, there are studies on the impact of COVID-19 infection on pregnant women with pneumonia only in the third trimester of pregnancy [58-60, 64, 65], suggesting a possibly increased risk of premature birth in these patient group (up to 42% among women hospitalized with COVID-19 [64]), although these women had also other obstetric complications such as intrauterine growth restriction, miscarriage and small for gestational age.

Regarding the potential of SARS-CoV-2 for vertical trans-

disfuncții neuronale și fenotipuri comportamentale care sunt recunoscute ulterior în viața postnatală [63].

La moment există studii despre impactul infecției cu COVID-19 asupra femeilor însărcinate cu pneumonie doar în al treilea trimestru de sarcină [58-60, 64, 65], care sugerează un risc posibil crescut de naștere prematură la aceste gravide (până la 42% dintre femeile spitalizate cu COVID-19 [64]), cu toate că ele prezentau și alte complicații obstetricale, precum și restricție în creștere intrauterină, avort spontan, greutate mică a nou-născutului pentru vârsta gestațională.

În ceea ce privește potențialul de transmitere verticală a particulelor virale SARS-CoV-2 de la mamă la făt, datele găsite în literatură [59, 60, 66, 67] nu oferă dovezi fiabile ale acestui risc, cu toate că există un risc teoretic de transmitere verticală (receptorul ECA2 este exprimat pe scară largă în placentă) [68]. La sugari au fost confirmate două cazuri de infecție cu COVID-19: primul la 17 zile de la naștere, celălalt caz a fost confirmat la 36 de ore post-partum, ambele cazuri cu istoric de contact după naștere [59, 60].

Principii generale pentru gestionarea COVID-19 în timpul sarcinii includ: (1) separarea precoce; (2) testare pentru SARS-CoV-2 și infecții frecvente [69]; (3) oxigenoterapie; (4) prevenirea supraîncărcării cu lichide; (5) începerea antibioticelor empirice (datorită riscului de infecție bacteriană secundară); (6) monitorizare fetală și a contracțiilor uterine; (7) ventilație mecanică prematură pentru insuficiență respiratorie progresivă; (8) planificare pentru naștere de sine stătătoare și abordare bazată pe o echipă multidisciplinară [70]. Femeile gravide asimptomatice cu rezultate de laborator pozitiv pentru SARS-CoV-2, trebuie să fie în carantină timp de cel puțin 14 zile [71]. Tratatamentul simptomatic și gestionarea specifică a complicațiilor sarcinii includ standardele actuale de îngrijire [61]. Alegerea termenului de naștere pentru femeile însărcinate cu infecție confirmată ar trebui să varieze în funcție de vârsta gestațională, condițiile materne, fetale și de naștere [71]. Rezolvarea sarcinii după 37 de săptămâni este rezonabilă, după ce semnele vitale ale mamei s-au stabilizat. În caz de complicații, se recurge la naștere prin cezariană [71].

Analizând datele din literatură privind sarcina și COVID-19, epilepsia și COVID-19, se poate de concluzionat că femeile însărcinate sunt în general mai susceptibile la infecții, ceea ce le face mai vulnerabile față de COVID-19, dar totodată în sarcină sunt și mecanisme de protecție posibile față de COVID-19. Datorită unui dimorfism sexual posibil, frecvența infecției este mai rară la femei. Epilepsia în sine nu este un factor de risc pentru o formă mai severă a infecției cu COVID-19, doar la asociere cu alte comorbidități care se cunosc a fi cu risc sporit, și infecția cu COVID-19 nu pare să crească riscul de crize epileptice la femeia însărcinată. Totuși există un risc crescut de naștere prematură, naștere de făt mort și naștere a unui copil mic pentru vârsta gestațională, în caz de infectare cu SARS-CoV-2. Așadar, este necesar ca gravidele cu epilepsie să rămână izolate și să nu contacteze cu persoane simptomatice. Gravidele cu epilepsie și COVID-19 necesită un management atent al sarcinii și al nașterii de către o echipă multidisciplinară, luând în considerare că la moment încă nu există suficiente cercetări referitoare la acest subiect.

mission from mother to the fetus, available data from the published literature [59, 60, 66, 67] do not provide a reliable evidence of this risk, although there is a theoretical risk of vertical transmission (ECA2 receptors are widely expressed in the placenta) [68]. Two cases of COVID-19 infection were confirmed in infants: the first at 17 days after birth and the other at 36 hours postpartum, both with a history of postpartum contact [59, 60].

Main principles for the COVID-19 management during pregnancy include: (1) early isolation; (2) testing for SARS-CoV-2 and other frequent infections [69]; (3) oxygen therapy; (4) avoidance of fluid overload; (5) initiation of empirical antibiotics (due to the risk of secondary bacterial infection); (6) monitoring of fetus and uterine contractions; (7) early mechanical ventilation for progressive respiratory failure; (8) individualized delivery planning, and (9) a multidisciplinary approach [70]. Asymptomatic pregnant women with SARS-CoV-2 positivity should be quarantined for at least 14 days [71]. Symptomatic treatment and specific management of pregnancy complications are based on current standards of care [61]. The choice of delivery term for pregnant women with confirmed infection should rely on gestational age, maternal, fetal and birth conditions [71]. Delivery after 37 weeks seems reasonable if mother's vital signs are stable. In case of complications, a cesarean section is performed [71].

Analyzing the data from the literature on pregnancy and COVID-19, epilepsy and COVID-19, it can be concluded that pregnant women are more susceptible to infections that confers them a higher vulnerability to COVID-19, however, at the same time possible pregnancy-associated protective mechanisms against COVID-19 might exist. Due to sexual dimorphism, the frequency of this infection is less common in women. Epilepsy itself is not a risk factor for a more severe form of COVID-19 infection but only in combination with other comorbidities that are associated with an increased risk. The COVID-19 infection as well does not appear to increase the risk of seizures in pregnant women. However, there is an increased risk of premature birth, stillbirth and delivery of a small for gestational age, in case of SARS-CoV-2 infection. Therefore, it is necessary for pregnant women with epilepsy to remain isolated, without contacting with symptomatic people. Pregnant women with epilepsy and COVID-19 require careful management of pregnancy and delivery by a multidisciplinary team, taking into account that there is currently not enough research on this issue.

2.4. Management of patients with epilepsy during the COVID-19 pandemic. Discontinuation or irregular use of AED due to isolation or fear of contracting infections in medical institutions obviously leads to an increased risk of seizures and status epilepticus or even SUDEP (sudden death of the patient with epilepsy) [72], therefore it is important to inform patients about the continued maintenance of antiepileptic treatment and the supply of prescribed medications. Restrictions in hospital care services can lead to cancellation of non-urgent appointments. However, continuous assessment of patients with epilepsy is essential. Therefore, telephone consultations or the use of telemedicine when available [73, 74] could be an alternative for many patients during this challenging time.

2.4. Managementul pacienților cu epilepsie în timpul pandemiei COVID-19.

Întreruperea sau iregularitatea administrării MAE din cauza izolării sau de teama de a contracta infecții din instituții medicale duce în mod evident la un risc crescut pentru crize epileptice și status epileptic, până la SUDEP (moarte subită a pacientului cu epilepsie) [72], de aceea este importantă informarea pacienților ce ține de menținerea neîntreruptă a tratamentului antiepileptic și furnizarea medicamentelor prescrise. Restricțiile la serviciile de asistență medicală spitalicești pot duce la anularea programărilor non-urgente. Cu toate acestea, evaluarea continuă a pacienților care suferă de epilepsie este esențială. Prin urmare, consulturile la telefon sau unde este disponibilă utilizarea telemedicinii [73, 74] ar putea fi pentru mulți pacienți o alternativă care pare a fi adecvată în acest timp provocator. Noile opțiuni de tratament pentru COVID-19 includ medicamente antivirale, imunomodulatoare și imunosupresive, precum și medicamente de susținere. Unele dintre tratamentele potențiale pot avea interacțiuni cu MAE. Iată de ce este necesară cunoașterea interacțiunilor medicamentoase și ajustarea dozei de MAE sau anti-COVID-19 [75].

Rețeaua europeană de referință EpiCARE a elaborat o sinteză de recomandări pentru persoanele cu epilepsie în cadrul pandemiei COVID-19 [76]. Pacientul cu epilepsie nu trebuie să întrerupă niciodată medicația antiepileptică fără consultația medicului. Familiile și pacienții trebuie să evite prezentarea la serviciile de urgență și să înțeleagă că este recomandabil să amâne toate vizitele la spital, cu excepția cazului în care este absolut necesar, pentru a evita riscul infectării. În cazul modificării prezentării crizei epileptice, să facă o înregistrare video acasă și să solicite un consult cu ajutorul telemedicinii [74]. EEG trebuie efectuată numai dacă este considerată indispensabilă de către un specialist în epilepsie.

La momentul actual nu sunt informații precum că persoanele cu epilepsie sunt afectate mai mult de COVID-19 decât persoanele sănătoase [46, 77, 78]. Doar că în unele sindroame epileptice rare, cum este epilepsia Rasmussen, sunt utilizate medicamente care afectează și sistemul imunitar (corticosteroizii, imunosupresoarele), ceea ce crește riscul severității bolilor virale. Cu toate acestea, aceste medicamente nu se recomandă de a fi întrerupte. Este necesar de a păstra o listă a medicamentelor antiepileptice pe care le administrează pacientul (inclusiv detalii despre doză, numărul de administrări zilnice și modalitatea de administrare). Chiar dacă la momentul actual nu este prezent pericolul privind deficitul de aprovizionare cu MAE, este recomandabilă furnizarea regulată de medicamente și păstrarea unei rezerve pe o perioadă scurtă de timp, dar stocarea medicamentelor trebuie descurajată. Mult mai important este administrarea MAE regulat și conform prescripției medicului specialist. Este inadmisibilă înlocuirea unei denumiri comerciale cu alta, chiar dacă substanța activă este aceeași. O atenție deosebită necesită pacienții care inițiază un proces de descreștere a dozei în cazul epilepsiilor rezolvate. Aceasta ar fi bine de amânat pe o perioadă de timp. La fel este necesară consultația specialistului în cazul oricărei alte modificări în administrarea MAE. De asemenea, este salutară menținerea unui stil de viață sănătos și evitarea fac-

New treatment options for COVID-19 include antiviral, immunomodulatory and immunosuppressive drugs, as well as supportive drugs. Some of the potential treatments may have interactions with AED. This is why it is necessary to know the drug interactions and adjust the dose of AED or anti-COVID-19 medication [75].

The European reference network EpiCARE has developed a summary of recommendations for people with epilepsy in the COVID-19 pandemic [76]. The patient with epilepsy should never stop taking antiepileptic medication without consulting a doctor. Families and patients should avoid presenting to the emergency department and understand that it is advisable to postpone all visits to the hospital, unless absolutely necessary, to avoid the risk of infection. If the presentation of the epileptic seizure changes, make a video recording at home and request a consultation using telemedicine [74]. The EEG should only be performed if it is considered essential by a specialist in epilepsy.

At present, there is no information that people with epilepsy are more affected by COVID-19 than healthy people [46, 77, 78]. However, in some rare epileptic syndromes, such as Rasmussen's epilepsy, drugs that also affect the immune system (corticosteroids, immunosuppressant) are used, which increases the severity risk of viral diseases. However, these drugs are not recommended to be discontinued. It is necessary to keep a list of the antiepileptic medication that the patient is taking (including details about the dose, the number of daily administrations and the method of administration). Even if there is currently no danger of a shortage of supply of AED, it is advisable to supply medicines regularly and keep a supply for a short period of time, but the storage of medicines must be discouraged. Much more important is the regularly administration of AED and according to the prescription of the healthcare specialist. It is inadmissible to replace one trade mark name with another, even if the active substance is the same. Particular attention should be paid to patients initiating a dose reduction process for resolved epilepsy. This would be good to postpone for a while. It is also necessary to consult a specialist in case of any other changes in the administration of the AED. It is also recommended to maintain a healthy lifestyle and avoid harmful factors that facilitate the onset or recurrence of epileptic seizures.

In conclusion, people with epilepsy face the same health challenges during the COVID-19 pandemic as people without this condition, which is why they should follow the same preventive measures as the general population, such as: (1) social distancing; (2) avoiding contact with ill people; (3) washing hands regularly; (4) regular disinfection of surfaces; and (5) avoid touching hands, eyes, nose and mouth. However, patients with epilepsy and comorbidities should take a more cautious approach to COVID-19. At the same time, during the pandemic, health professionals, especially epileptologists, need to focus not only on seizure control, continuity of supply of anti-epileptic drugs and management of drug interactions, but also on the mental health of patients with epilepsy, especially in those with drug-resistant forms.

torilor nocivi, care facilitează apariția sau reapariția crizelor epileptice.

În concluzie, persoanele cu epilepsie se confruntă în timpul pandemiei cu COVID-19 cu aceleași provocări de sănătate ca și persoanele care nu au această afecțiune, din care motiv, ar trebui să urmeze aceleași măsuri preventive ca în populației generale, cum ar fi: (1) distanțarea socială; (2) evitarea contactului cu persoanele bolnave; (3) spălarea mâinilor în mod regulat; (4) dezinfectarea suprafețelor în mod regulat; și (5) evitarea atingerii mâinilor, ochilor, nasului și gurii. Cu toate acestea, pacienții cu epilepsie și comorbidități ar trebui să adopte o abordare mai prudentă cu privire la COVID-19. În același timp, în timpul pandemiei, specialiștii din domeniul sănătății, în special medicii epileptologi trebuie să se concentreze nu numai pe controlul crizelor, continuitatea aprovizionării cu medicamente anti-epileptice și gestionarea interacțiunilor medicamentoase, dar și pe sănătatea mintală a pacienților cu epilepsie, în special a celor cu epilepsie farmacorezistentă.

3. Maladii demielinizante în contextul pandemiei COVID-19

Una din patologiiile neurologice ale sistemului nervos periferic cu impact major, implicat în patogenia COVID-19 este sindromul Guillain-Barre (SGB). Până în prezent (mai, 2020), în literatura de specialitate au fost înregistrate opt cazuri de SGB asociate COVID-19 raportate din China, Iran și Italia. Zhao și colab. au raportat primul caz de SGB la o femeie de 61 de ani care a călătorit în Wuhan, China [79]. S-a prezentat cu o slăbiciune acută în ambele picioare și oboseală musculară severă, progresând în decurs de 1 zi. Studiul conducerii nervoase (SCN) și electromiografia (EMG) au fost sugestive pentru polineuropatie demielinizantă. A fost testată pozitiv pentru COVID-19. Autorul a concluzionat că pe baza anamnezei epidemiologice, a limfopeniei și a trombocitopeniei la momentul internării au fost în concordanță cu un patern parainfectios al SGB din cauza COVID-19. Sedaghat și colab. au raportat un bărbat în vârstă de 61 de ani cu diabet din Iran [80]. El a prezentat paralizie ascendentă, care a dus la tetraplegie și paralizie facială bilaterală, iar două săptămâni până la prezentare a avut tuse, febră și uneori dispnee. SCN / EMG a fost sugestive pentru neuropatie motorie acută senzorial-axonală. Pacientului i s-a administrat imunoglobuline intravenos (IG IV). Autorii au sugerat că SGB ar trebui considerată o complicație neurologică a COVID-19, deoarece implicarea respiratorie este frecventă în COVID-19 și poate fi un factor de risc pentru dezvoltarea SGB. Virani și colegii săi au raportat SGB la un bărbat de 54 de ani din SUA [81]. El s-a prezentat cu o paralizie ascendentă rapidă care a dus la dificultăți respiratorii, absența reflexelor osteo-tendinoase profunde, iar RMN-ul coloanei vertebrale a fost normal. El a avut antecedente de diaree, anterioară atacului acut de slăbiciune. A fost testat pozitiv COVID-19. A fost tratat cu IG IV și antimalarice, cu răspuns pozitiv și a fost îndepărtat de la ventilator. Toscano și colab. au raportat cinci pacienți cu SGB din nordul Italiei [82]. Slăbiciunea membrelor inferioare și parestezia au fost principalele acuze la prezentarea a patru pacienți, urmată de slăbiciune facială, ataxie și parestezie la un pacient. Patru au avut reacția de polimerizare

3. Demyelinating diseases in the context of the COVID-19 pandemic

One of the neurological pathologies of the peripheral nervous system involved in the pathogenesis of COVID-19 is Guillain-Barre syndrome (GBS). To date (May, 2020), eight cases of COVID-19 associated GBS were reported from China, Iran and Italy. Zhao *et al.* reported the first case of GBS in a 61-year-old woman who traveled to Wuhan, China [79]. She presented with acute weakness in both legs and severe muscle fatigue, progressing within 1 day. The nerve conduction study (NCS) and electromyography (EMG) were suggestive of demyelinating polyneuropathy. She had also tested positive for COVID-19. The author concluded that epidemiological history, lymphopenia and thrombocytopenia at the time of hospitalization were consistent with a parainfectious pattern of GBS due to COVID-19. Sedaghat *et al.* reported a 61-year-old man with diabetes in Iran [80]. He presented with ascending paralysis that led to tetraplegia and bilateral facial palsy, and two weeks before the presentation he had cough, fever, and sometimes dyspnea. NCS / EMG was suggestive of acute sensory-axonal motor neuropathy. The patient was given intravenous immunoglobulins (IV IG). The authors suggested that GBS should be considered a neurological complication of COVID-19, as respiratory involvement is common in COVID-19 and may be a risk factor for the development of GBS. Virani and colleagues reported GBS in a 54-year-old man in the United States [81]. He presented with a rapid ascending paralysis that led to breathing difficulties, absence of deep tendon reflexes, and normal spine MRI. He had a history of diarrhea, prior to the acute attack of weakness. COVID-19 tested positive. He was treated with IV IG and antimalarials with a positive response and later was removed from the mechanical ventilation. Toscano *et al.* reported five patients with GBS in northern Italy [82]. Lower limb weakness and paresthesia were the main culprits in presenting four patients, followed by facial weakness, ataxia and paresthesia in one patient. Four had a positive COVID-19 chain polymerization reaction (PCR) test from the nasopharyngeal swab at the first visit, and the fifth was initially negative, but later became positive. At NCS / EMG – two patients had features of demyelinating polyneuropathy, while three had axonal polyneuropathy. All patients were treated with IV IG. The treatment was repeated in 2 patients and one patient underwent plasmapheresis. Additional large-scale studies are needed to show this causal relationship between COVID-19 and GBS. Given that the most common symptoms of COVID-19 infection are reported respiratory infections and two-thirds of patients with GBS usually report respiratory infections before the onset of symptoms, therefore GBS should be considered as a neurological complications of the COVID-19 infection. IV IG therapy or plasmapheresis should be initiated in combination with antiviral therapy [83].

Patients with multiple sclerosis (MS) are a vulnerable group in the context of COVID-19, the mutual influence of these two serious disorders remains unknown and needs to be elucidated. According to reports from three specialized MS centers in Italy, to date, there have been reported 150 patients

în lanț (PCR) pozitivă din tamponul nazofaringian la prima vizită, iar al cincilea a fost inițial negativ, dar ulterior a devenit pozitiv. La SCN / EMG 2 pacienți au avut trăsături de polineuropatie demielinizantă, în timp ce trei aveau polineuropatie axonală. Toți pacienții au fost tratați cu IG IV. Tratamentul a fost repetat la 2 pacienți și un pacient a făcut plasmafereză. Sunt studii suplimentare la scară largă necesare pentru a demonstra această relație de cauzalitate între COVID-19 și SGB. Având în vedere că cele mai frecvente simptome ale infecției cu COVID-19 sunt infecțiile respiratorii raportate și două treimi dintre pacienții cu SGB menționează de obicei infecții respiratorii înainte de debutul simptomelor, prin urmare, SGB ar trebui să fie considerate ca fiind complicații neurologice ale infecției cu COVID-19. Terapia cu IG IV sau plasmafereză trebuie inițiată împreună cu un tratament antiviral [83].

Pacienții cu scleroză multiplă (SM) reprezintă un grup vulnerabil în lupta împotriva COVID-19, influența reciprocă a acestor două grave patologii rămâne încă o necunoscută în ecuația medicinei mondiale și problema respectivă necesită a fi profund elucidată. Conform rapoartelor a trei centre SM specializate din Italia până la etapa actuală cu infecția COVID-19, au fost diagnosticați 150 pacienți cu SM, 90% din care se află la tratament la domiciliu [84]. Pacienții aflați la tratament imunosupresant sunt mult mai sensibili la complicațiile COVID-19 din cauza absenței unui răspuns imunologic prompt. În pofida acestui fapt, este sugerată ipoteza că imunosupresia poate, de asemenea, avea un rol protector în timpul infecției cu COVID-19, prin amortizarea unei reacții imune excesive, care în unele cazuri poate provoca o deteriorare clinică considerabilă [85]. Totodată este necesar de menționat că pacienții cu o formă primar progresivă a bolii tratați cu ocrelizumab sunt mai vulnerabili din simplu motiv că au o vârstă mai înaintată și eventual cu alte comorbidități. Tratamentul imunomodulator poate reprezenta un factor predispozant la infecții sau unul care exacerbează patologia de bază sau complicațiile postinfecțioase. Dar până la momentul actual nu este recomandată întreruperea tratamentului de bază, deoarece riscul unui posibil efect rebound în urma sistării acestuia ar putea fi mai mare decât posibilitatea infectării cu noul coronavirus. Pacienții tratați cu preparatele din grupa interferonilor: IFN beta-1a sau IFN alfa; pot prezenta reacții adverse pseudogripale cum sunt: febră, frison, rinoree, tuse, ceea ce necesită diagnostic diferențial cu infecția cu COVID-19, dar totodată nu exclude o suprapunere a acestor două condiții, în acest caz e necesară o posibilă sistare temporară a tratamentului imunomodulator pentru a ameliora simptomatologia pacienților [86]. Fingolimodul este un imunomodulator care administrat la pacienții cu SM diagnosticați cu COVID-19 ar putea preveni o invazie limfocitară pulmonară masivă, astfel prevenind sindromul de detresă respiratorie acută. Cel mai mare risc îl prezintă pacienții aflați la tratament imunosupresant cu alemtuzumab sau cladribine în ultimele 12 săptămâni [87, 88]. O claritate incontestabilă prezintă faptul că acești pacienți au nevoie de o permanentă monitorizare din partea sistemului medical, însă fără o expunere la risc prin prezentarea la centrele specializate și spitalele de profil. Alternativa ar fi telemedicina [89]. Sistemele online în această perioadă sunt imperative în menținerea

with MS and COVID-19 infection, 90% of whom are undergoing treatment at home [84]. Patients on immunosuppressive therapy are much more sensitive to COVID-19 complications due to the absence of a prompt immune response. Despite this, it is suggested that immunosuppression may also play a protective role during COVID-19 infection, by cushioning an excessive immune response, which in some cases can cause considerable clinical damage [85]. It should also be noted that patients with a progressive primary form of the disease treated with ocrelizumab are more vulnerable just because they are usually older and possibly with other comorbidities. Immunomodulatory treatment may be a predisposing factor for infections or one that exacerbates the underlying pathology or post-infectious complications. But to date, discontinuation of basic treatment is not recommended, as the risk of a possible rebound effect following its discontinuation may be greater than the possibility of infection with the new coronavirus. Patients treated with interferon group drugs: IFN beta-1a or IFN alpha; may have flu-like side effects such as fever, chills, rhinorrhea, cough, which requires a differential diagnosis of COVID-19 infection, but also does not rule out an overlap of these two conditions, in which case a possible temporary cessation of treatment is required in order to improve patients' symptoms [86]. Fingolimod is an immunomodulatory drug that administered to MS patients infected with COVID-19 could prevent massive pulmonary lymphocyte invasion, thus preventing acute respiratory distress syndrome. The highest risk of infection is considered to be in patients on immunosuppressive therapy with alemtuzumab or cladribine for the last 12 weeks [87, 88]. It is clear that these patients need permanent monitoring by the medical system without exposure to risk while presenting to specialized centers and hospitals. The alternative would be the use of telemedicine [89]. Online systems during this period are imperative in maintaining doctor-patient contact and ensuring optimal medical care.

4. Headache disorders during COVID-19 pandemic

4.1. Overview. Having analyzed the epidemiological data from the last 20 years, one can see that viral infections have sporadically caused several epidemics, such as severe acute respiratory syndrome due to coronavirus (SARS-CoV) between 2002 and 2003, H1N1 flu in 2009, Middle East respiratory syndrome due to coronavirus (MERS-CoV) which appeared in Saudi Arabia in 2012, and most recently, in 2019-2020 – severe acute respiratory syndrome due to coronavirus type 2 (SARS-CoV2) which has evolved rapidly towards a global pandemic COVID-19 affecting more than 4.2 million people and causing more than 290 thousand deaths [90].

Headache as a symptom is very common in systemic viral infections, and COVID-19 is no exception to that. Recent studies have shown that 8 – 15% of patients with COVID-19 infection reported headache [20, 91, 92], the presence of headache in COVID-19 infection probably coexists with and is dependent on fever.

Another totally opposite situation is the incidence of headache in medical staff providing specialized care to patients

contactului medic-pacient și asigurarea unei asistențe medicale optime.

4. Tulburările cefalalgice în timpul pandemiei COVID-19

4.1. Generalități. Analizând datele epidemiologice din ultimii 20 ani, constatăm că infecțiile virale au provocat sporadic mai multe epidemii, cum ar fi sindromul respirator acut sever datorat coronavirusului (SARS-CoV) între 2002 și 2003, gripa H1N1 în 2009, sindromul respirator din Orientul Mijlociu datorat coronavirusului (MERS-CoV) apărut în Arabia Saudită în 2012, iar cel mai recent, în 2019-2020 – sindromul respirator acut sever datorat coronavirusului de tip 2 (SARS-CoV2) care a evoluat fulminant spre o pandemie globală COVID-19 [93] afectând peste 4,2 mln de persoane și cauzând peste 290 mii decese [90].

Cefaleea ca simptom, se întâlnește foarte des în cadrul infecțiilor virale sistemice, iar COVID-19 nu este o excepție. Studiile recente au arătat că 8-15% dintre pacienții cu infecție COVID-19 au raportat dureri de cap [20, 91, 92], prezența durerii de cap în infecția COVID-19 probabil fiind coexistentă cu febra și dependentă de aceasta.

O altă situație diametral opusă este incidența cefaleei în cadrul personalului medical antrenat în acordarea asistenței medicale specializate pacienților ce suferă de COVID-19, unde, datorită specificul utilizării echipamentului de protecție personală, aproximativ 93% din personalul ce suferau de o tulburare cefalalgică anterioară au prezentat înrăutățirea durerilor de cap, iar 80% din personal fără cefalee au dezvoltat accese cefalalgice „*de novo*” [93].

În același timp persoanele ce suferă de migrenă sau alte tulburări cefalalgice fie episodice sau cronice vor continua să necesite asistență medicală, ceea ce face ca atât instituțiile medicale cât și personalul medical să ia măsuri pentru a oferi asistență medicală specializată, protejând în același timp pacienții și lucrătorii de sănătate, minimizând răspândirea virusului și folosind cu atenție resursele disponibile. Pentru acești pacienți, acum ca niciodată, este argumentată folosirea (în situații acceptabile) a elementelor de telemedicină utilizând aplicații / platforme sociale cu care un cetățean obișnuit este sau poate fi ușor familiarizat. Contactul vizual jucând un element important în discuțiile cu aceste persoane din motiv că în condițiile de izolare socială, tulburarea de anxietate și depresia se poate agrava și afecta negativ durerile de cap cronice și pot duce la consum excesiv de medicamente.

4.2. Utilizarea medicamentelor antiinflamatoare, altor analgetice și triptane. La momentul de față nu există dovezi științifice concludente conform cărora utilizarea medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) agravează infecția COVID-19, fiind doar informații speculative ce leagă anumite AINS, în special ibuprofenul, cu agravarea simptomelor la pacienții COVID-19. Mecanismul patofiziologic constă în faptul că ibuprofenul poate modifica funcția enzimei ECA2, care teoretic ar putea agrava simptomele infecției cu COVID-19 [20], însă nu a existat nicio confirmare clinică sau experimentală. Potrivit Agenției Europene pentru Medicamente [93] și a Administrației Medicamentelor și Alimentației din Statele Unite [94], în prezent nu există dovezi științifice care să stabilească o

suffering from COVID-19, where, due to the usage specifics of personal protective equipment, approximately 93% of staff suffering from a previous headache disorder presented worsening of headaches, and 80% of staff without headaches developed “*de novo*” headache attacks [93].

At the same time, people suffering from migraines or other headaches, whether episodic or chronic, will continue to need medical care, which implies that both medical institutions and medical staff take steps to provide specialized medical care, while protecting patients and health workers, minimizing the spread of the virus and carefully using available resources. For these patients, as never before, it is recommended the use (in acceptable situations) of elements of telemedicine such as applications / social platforms with which an ordinary citizen is, or can be easily acquainted. Eye contact plays an important part in discussions with these patients because in conditions of social isolation, anxiety disorders and depression can worsen and negatively affect chronic headaches and lead to excessive use of medication.

4.2. Use of anti-inflammatory drugs, of other analgesics and triptans. There is currently no conclusive scientific evidence that the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) aggravates COVID-19 infection, with only speculative information linking certain NSAIDs, especially ibuprofen, with worsening symptoms in COVID-19 patients. The suggested pathophysiological mechanism is that ibuprofen may alter the function of the enzyme ECA2, which could theoretically worsen the symptoms of COVID-19 infection [20], but there was no clinical or experimental confirmation. According to the European Medicines Agency (EMA) [93] and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) [94], there is currently no scientific evidence linking ibuprofen or other NSAIDs to worsening COVID-19. In medical practice, treatment guidelines are based on clinical trials. NSAIDs, in particular, ibuprofen, naproxen, diclofenac and tolfenamic acid have been shown to be effective and safe in clinical trials related to the symptomatic treatment of migraine and other types of headache and are therefore recommended for the acute treatment. Moreover, indomethacin is the only treatment available for some autonomic trigeminal headaches [95].

The use of paracetamol and triptans for the treatment of migraine attacks is safe.

4.3. Use of corticosteroids. Prolonged use of corticosteroids can cause immunosuppression and predispose people to infections, including COVID-19 infection. In certain clinical situations such as a cluster-type headache or migraine status, it may be necessary to use corticosteroids in the acute phase in order to stop the headache attack prolongation. The indication for the use of steroid drugs should be carefully considered by the specialist doctor, who will decide, in each individual case, the dose and method of administration, according to the treatment guidelines. It is currently recommended that the maximum number of days of corticosteroid treatment should be reduced in order to decrease the potential risk of infection in these patients [96].

legătură între ibuprofen sau alte AINS și agravarea COVID-19. În practica medicală, ghidurile de tratament se bazează pe studii clinice. AINS, în special ibuprofenul, naproxenul, diclofenacul și acidul tolfenamic, au dovedit eficacitatea și siguranța în studiile clinice ale tratamentului simptomatic al migrenei și altor tipuri de cefalei și, prin urmare, sunt recomandate pentru tratamentul acut. Mai mult decât atât, indometacina este singurul tratament disponibil pentru unele cefalalgii autonome trigeminale [95].

Utilizarea paracetamolului și a triptanelor pentru tratamentul atacurilor de migrenă sunt sigure.

4.3. Utilizarea corticosteroizilor. Utilizarea de durată a corticosteroizilor poate provoca imunosupresie și predispune persoanele către infecții, inclusiv infecția cu COVID-19. În anumite situații clinice cum ar fi accesul de cefalee de tip cluster sau status migrenos, poate fi necesară utilizarea acută a corticosteroizilor cu scopul cupării atacului de cefalee. Indicația utilizării preparatelor steroide trebuie considerată cu atenție de către medicul specialist, care va decide, în fiecare caz individual, doza și modul de administrare, conform ghidurilor de tratament. În prezent, se recomandă reducerea maximală a numărului de zile de tratament cu corticosteroizi pentru a micșora riscul potențial de infecție la pacienții în cauză [96].

5. Particularități psihoneurologice ale pandemiei COVID-19

În cadrul pandemiei COVID-19, un număr estimat de 2,6 miliarde de oameni (aproximativ o treime din populația planetei) trăiește sub o formă de stare de urgență sau carantină. Focarele răspândite de COVID-19 sunt asociate cu stres psihologic și simptome de boli mintale [97]. Teama de a pierde controlul asupra situației și de a nu face față acesteia este motivul principal pentru o serie de tulburări mintale. Psihiatrții din întreaga lume ar trebui să fie conștienți de aceste manifestări, de corelațiile lor și de strategiile de gestionare ale acestora [98]. Impactul pe termen lung al COVID-19 asupra sănătății mintale poate dura săptămâni sau luni pentru a deveni pe deplin evident, iar gestionarea acestui impact necesită eforturi evidente [99]. La nivel individual, aceasta se poate manifesta ca comportament dezadaptat, iar la un nivel social mai larg, poate duce la neîncrederea față de autoritățile publice și la anxietate socială. Grupurile cele mai expuse la tulburări mentale pe termen lung sunt angajații din sănătate care se află în prima linie, tinerii sub 30 de ani, persoanele în etate și copiii. De fapt, frica de necunoscut duce la un nivel mai mare de anxietate atât la persoanele sănătoase, cât și la cele cu probleme de sănătate mintală preexistente, iar teama publică nejustificată poate duce la discriminare și stigmatizare [100].

Situația actuală provoacă probleme de sănătate mintală, cum ar fi stresul, anxietatea, simptomele depresive, insomnia, negarea, furia și frica. Aceste probleme de sănătate mintală afectează atenția și capacitatea de luare a deciziilor [101]. Prevalența în populația generală a stresului posttraumatic a fost cuprinsă între 4% și 41%, iar prevalența depresiei majore a crescut cu 7% după izbucnirea focarului de COVID-19. Există factori care pot crește riscul de a dezvolta astfel de condiții descrise: sexul feminin, statutul socioeconomic mai scăzut,

5. Psychoneurological features of the COVID-19 pandemic

Currently, an estimated 2.6 billion people – one-third of the world's population – is living under some kind of lockdown or quarantine. Widespread outbreaks of infectious disease, such as COVID-19, are associated with psychological distress and symptoms of mental illness [97]. The fear of losing control of the situation and not coping with it is the main reason for a number of mental disorders. Psychiatrists across the world should be aware of these manifestations, their correlates, and strategies to manage them that encompass both the needs of specific populations [98]. The long-term mental health impact of COVID-19 may take weeks or months to become fully apparent, and managing this impact requires concerted effort [99]. At an individual level, this can manifest as maladaptive behaviours (repeated medical consultations, avoiding health care even if genuinely ill, hoarding particular items); at a broader societal level, it can lead to mistrust of public authorities and social anxiety. The groups most exposed to long-term mental disorders are front-line health workers, young people under 30, the elderly and children. In fact, the fear of the unknown leads to a higher level of anxiety in both healthy people and those with pre-existing mental health problems, and unjustified public fear can lead to discrimination and stigmatization [100].

The current situation causes mental health problems such as stress, anxiety, depressive symptoms, insomnia, denial, anger and fear. These mental health problems affect the patients and the general population and also have impact on the attention, understanding and decision-making capacity of medical staff, which could hinder the fight against COVID-19, but they could also have a lasting effect on their overall well-being [101]. The prevalence in the general population of PTSD ranged from 4% to 41%, the prevalence of major depression increased by 7% after these situations. There are some factors that increase the risk of developing these conditions in the occurrence of these situations that are: female sex, lower socioeconomic status, interpersonal conflicts, frequent social media use and lower resilience and social support [100]. Other mental disorders that can be adversely affected are somatoform and behavioral disorders, obsessive-compulsive disorders, alcoholism and narcotic use, eating disorders and other lifestyle disorders.

Isolation during a pandemic is an unpleasant experience. Separation from loved ones, the loss of freedom, uncertainty over disease status, and boredom can, on occasion, create dramatic effects. Studies on the mental state of quarantined people suggest that the quarantine situation can be considered a mental trauma. Among the dramatic effects of isolation are suicide, episodes of intense anger. Some develop insomnia caused by anxiety. This adds, among other things, to the fear of losing loved ones and the prospect of financial difficulties [102].

Community psychological interventions could have some effects in reducing the symptoms of post-traumatic stress, depressive symptoms and anxiety during these stressful events. Special efforts should be direct to vulnerable populations [97],

conflictele interpersonale, utilizarea frecventă a rețelelor sociale și scăderea suportului social [100]. Alte tulburări psihice care pot fi afectate în mod negativ sunt tulburările somatoforme și comportamentale, tulburările obsesiv-compulsive, alcoolismul și consum de substanțe narcotice, tulburări de alimentație și alte tulburări legate de stilul de viață.

Izolarea în vremea pandemiei este o experiență neplăcută. Separarea de cei apropiați, pierderea libertății, nesiguranța privind stadiul bolii, uneori, creează efecte dramatice. Studiile privind starea mentală a persoanelor aflate în carantină, sugerează că situația de carantină poate fi considerată ca o traumă psihică. Printre efectele dramatice ale izolării se numără suicidul, episoadele de furie intensă. Unii dezvoltă insomnie cauzată de anxietate. Acest lucru se adaugă, printre altele, la teama de a-i pierde pe cei apropiați și la perspectiva greutăților financiare [102].

Intervențiile psihologice comunitare ar putea avea unele efecte în reducerea simptomelor stresului posttraumatic, a simptomelor depresive și a anxietății în timpul acestor evenimente stresante. Eforturile speciale ar trebui să fie îndreptate către populația vulnerabilă [97], inclusiv pacienți infectați, familiile lor, persoanele cu afecțiuni medicale preexistente (atât fizice și / sau psihice) [102], furnizorii de servicii de sănătate, în special asistente medicale și medici care lucrează direct cu persoanele infectate de COVID-19 [101].

Concluzii

Deși manifestările neurologice ale COVID-19 nu au fost încă pe deplin înțelese, cert este faptul că o mare parte dintre acești pacienți, în special cei care suferă de o boală severă, prezintă simptome de implicare a SNC, cu manifestări neurologice. Studiile epidemiologice viitoare și înregistrările de cazuri clinice ar trebui să elucideze incidența reală a complicațiilor neurologice în cadrul COVID-19, mecanismele lor patogene și opțiunile lor terapeutice. Ceea ce rămâne o prioritate este, de fapt ceea ce fac mereu neurologii în primul rând, o evaluare atentă a caracteristicilor clinice. Punctul cheie este diferențierea oricăror efecte directe ale virusului de efectele bolilor sistemice asupra sistemului nervos. Alte variabile care trebuie să fie luate în considerare sunt toxicitățile și interacțiunile medicamentoase, precum și morbiditățile inerente și, ca întotdeauna, studiile postmortem vor fi cruciale pentru a clarifica rolul jucat de SARS-Cov-2 în determinarea manifestărilor neurologice.

Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor biografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

that includes: infected and sick patients, their families and colleagues, individuals with preexisting medical conditions (both physical and / or mental) [102], healthcare providers, especially nurses and doctors who work directly with sick or quarantined people [101].

Conclusions

Although the neurological manifestations of COVID-19 have not yet been fully understood, it is certain that a large part of these patients, especially those suffering from a severe disease, show symptoms of CNS involvement, with neurological manifestations. Future epidemiological studies and clinical case records should elucidate the true incidence of neurological complications in COVID-19, their pathogenic mechanisms and their therapeutic options. What remains a priority is in fact what neurologists always do first, a careful assessment of clinical features. The key point is to differentiate any direct effects of the virus from the effects of systemic diseases on the nervous system. Other variables that need to be considered are drug toxicity and interactions, as well as inherent morbidities, and, as always, postmortem studies will be crucial to clarify the role played by SARS-Cov-2 in determining the neurological manifestations.

Authors' contributions

The authors contributed equally to the search of scientific literature, the selection of bibliography, the reading and analysis of biographical references, the writing of the manuscript and its peer review. All authors read and approved the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. 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.
2. Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, Hong C. *et al.* Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *SSRN Electronic Journal*, 2020.
3. 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.
4. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X. *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.*, 2020.
5. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K. *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.*, 2020.
6. Beyroufi R, Adams M, Benjamin L, Cohen H, Farmer S.F, Goh Y. *et al.* Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2020.
7. Oxley T, Mocco J, Majidi S, Kellner C, Shoirah H, Singh I. *et al.* Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the Young. *N. Engl. J. Med.*, 2020.
8. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward A. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (3).
9. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020; 395 (10229): 1033-4.
10. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgoignie A, Lajoie L, Dube M. *et al.* Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*, 2019; 12 (1).
11. Bohmwald K, Gálvez N, Ríos M, Kalergis A. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci.*, 2018; 12: 386.
12. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y. *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.*, 2005; 202 (3): 415-24.
13. Netland J, Meyerholz D.K, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J. Virol.*, 2008; 82 (15): 7264-75.
14. Nogués M, Benarroch E. Abnormalities of respiratory control and the respiratory motor unit. *Neurologist*, 2008; 14 (5): 273-88.
15. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.*, 2020.
16. Li S, Hafeez A, Noorulla F, Geng X, Shao G, Ren C. *et al.* Preconditioning in neuroprotection: from hypoxia to ischemia. *Prog. Neurobiol.*, 2017; 157: 79-91.
17. Klein R, Garber C, Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. *Nat. Immunol.*, 2017; 18 (2): 132-41.
18. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020; 8 (4): 420-2.
19. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (8): 727-33.
20. 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.
21. Hartmann P, Schober A, Weber C. Chemokines and microRNAs in atherosclerosis. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2015; 72 (17): 3253-66.
22. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat. Med.*, 2011; 17 (7): 796-808.
23. Grimnes G, Hindberg K, Mathiesen E, Njolstad I, Wilsgaard T. *et al.* C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.*, 2016; 14 (8): 1561-71.
24. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (18): 1708-20.
25. Subramaniam S, Scharer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci. (Landmark Ed)*, 2018; 23: 1060-81.
26. Miller A, Arnold A. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clin. Auton. Res.*, 2019; 29 (2): 231-43.
27. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020; 579 (7798): 270-3.
28. Baig A, 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 (7): 995-8.
29. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W. *et al.* Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (17): e38.
30. Deep Dutta G, Joshi A. COVID-19 and metabolic syndrome – an association too difficult to ignore. <https://www.touchendocrinology.com/insight/novel-coronavirus-disease-2019-covid-19-and-metabolic-syndrome-an-association-too-difficult-to-ignore/> [Internet]. 2020.
31. Marhl M, Grubelnik V, Magdič M, Markovič R. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2020.
32. Bornstein S, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm B. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2020.
33. Groppa S, Zota E, Crivorucica I. Accidentul Vascular Cerebral Ischemic. *Protocol clinic National. Chisinau, Moldova*, 2017.
34. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman M, Menon B. Protected code stroke: hyperacute stroke management during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *AHA Journals Stroke*. 2020: 120029838.
35. Dafer R, Osteraas N, Biller J. Acute stroke care in the coronavirus disease 2019 pandemic. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2020: 104881.
36. Emanuel E, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A. *et al.* Fair allocation of scarce medical resources in the time of Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020.
37. Majidi S, Leon Guerrero C, Burger K, Rothrock J. Inpatient versus outpatient management of TIA or minor stroke: clinical outcome. *J. Vasc. Interv. Neurol.*, 2017; 9 (4): 49-53.
38. Lyden P. Temporary emergency guidance to us stroke centers during the COVID-19 pandemic. *Stroke*, 2020; 51: 1910-1912.
39. Murthy S, Gomersall C, Fowler R. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA*, 2020.
40. Personal protective equipment and infection control. [Available at: <https://covidprotocols.org/protocols/02-ed-inpatient-floor-management-triage-transfers#personal-protective-equipment-and-infection-control>].

41. Ontario P. Updated IPAC recommendations for use of personal protective equipment for care of individuals with suspect or confirmed COVID-19. 2020. [Available at: <https://www.publichealth-ontario.ca/-/media/documents/ncov/updated-ipac-measures-covid-19.pdf>].
42. Alashev A.M., Andreev A.Y., Gonysheva Y.V., Lagutenko M.N., Lutskovich O.Y., Mamonova A.V. *et al.* A comparison of remote and bedside assessment of the National Institute of Health Stroke Scale in acute stroke patients. *Eur. Neurol.*, 2017; 77 (5-6): 267-71.
43. Faigle R., Butler J., Carhuapoma J., Johnson B., Zink E., Shakes T. *et al.* Safety Trial of Low-Intensity Monitoring After Thrombolysis: Optimal Post Tpa-Iv Monitoring in Ischemic Stroke (OPTIMIST). *Neurohospitalist*, 2020; 10 (1): 11-5.
44. Faigle R., Marsh E., Llinas R., Urrutia V., Gottesman R. ICAT: a simple score predicting critical care needs after thrombolysis in stroke patients. *Crit. Care*, 2016; 20: 26.
45. Coleman E., Moudgal R., Lang K., Hyacinth H., Awosika O., Kissela B. *et al.* Early rehabilitation after stroke: a narrative review. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2017; 19 (12): 59.
46. French J., Brodie M., Caraballo R., Devinsky O., Ding D., Jehi L. *et al.* Keeping people with epilepsy safe during the Covid-19 pandemic. *Neurology*, 2020.
47. 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. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020.
48. Sohal S., Mossammat M. COVID-19 presenting with seizures. *ID-Cases*, 2020: e00782.
49. Baig A., 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 chemical neuroscience*, 2020; 11 (7): 995-8.
50. Kinney M., Brigo F., Kaplan P., Behavior: Optimizing status epilepticus care during the COVID-19 pandemic. *Epilepsy & Behavior*, 2020.
51. Leitingner M., Trinka E., Zimmermann G., Granbichler C., Kobulashvili T., Siebert U. Epidemiology of status epilepticus in adults: apples, pears, and oranges: a 52. Karimi N., Sharifi Razavi A., Rouhani N. Frequent convulsive seizures in an adult patient with COVID-19: a case report. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 2020 (In Press).
53. Vollono C., Rollo E., Romozzi M., Frisullo G., Servidei S., Borghetti A. *et al.* Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report. *Seizure*, 2020.
54. Fiest K., Sauro K., Wiebe S., Patten S., Kwon C., Dykeman J. *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 2017; 88 (3): 296-303.
55. Stephen L., Harden C., Tomson T., Brodie M. Management of epilepsy in women. *The Lancet Neurology*, 2019.
56. Edey S., Moran N., Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*, 2014; 55 (7): e72-e4.
57. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *The Lancet*, 2020; 395 (10226): 760-2.
58. Asadi L., Tabatabaei R., Safinejad H., Mohammadi M. New coronavirus (COVID-19) management in pregnancy and childbirth. *Archives of Clinical Infectious Diseases*, 2020; 15.
59. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W. *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, 2020; 395 (10226): 809-15.
60. Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S., Zhang L., Chang G. *et al.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Translational pediatrics*, 2020; 9 (1): 51.
61. Dashraath P., Jeslyn W., Karen L., Min L., Sarah L., Biswas A. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020.
62. Liu H., Wang L-L., Zhao S., Kwak-Kim J., Mor G., Liao A. Why are pregnant women susceptible to viral infection: an immunological viewpoint? *Journal of reproductive immunology*, 2020: 103122.
63. Mor G., Aldo P., Alvero A. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, 2017; 17 (8): 469.
64. Mullins E., Evans D., Viner R., O'Brien P., Morris E. Gynecology. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound in Obstetrics*, 2020; 55 (5): 586-92.
65. Li N., Han L., Peng M., Lv Y., Ouyang Y., Liu K. *et al.* Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 2020.
66. Liu Y., Chen H., Tang K., Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *Journal of infection*, 2020.
67. Wong S., Chow K., Leung T., Ng W., Ng T., Shek C. *et al.* Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004; 191 (1): 292-7.
68. Levy A., Yagil Y., Bursztyn M., Barkalifa R., Scharf S., Yagil C. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative Comparative Physiology*, 2008; 295 (6): R1953-R61.
69. Favre G., Pomar L., Musso D., Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet*, 2020; 395 (10224): e40.
70. Rasmussen S., Smulian J., Lednický J., Wen T., Jamieson D. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020.
71. Favre G., Pomar L., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020.
72. EAN. Impact of COVID-19 on management of epilepsy 2020 [Available from: <https://www.eanpages.org/2020/04/03/impact-of-covid-19-on-management-of-epilepsy/>].
73. Hollander J., Carr B. Virtually perfect? Telemedicine for COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 2020.
74. Portnoy J., Waller M., Elliott T. Telemedicine in the Era of COVID-19. *The Journal of Allergy Clinical Immunology: In Practice*, 2020.
75. University of Liverpool. COVID-19 drug interactions 2020 [Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/>].
76. EpiCARE. EpiCARE Steering Committee. General advice for persons with epilepsy 2020 [cited 2020 8 of May]. Available from: https://www.matthewsfriends.org/wp-content/uploads/2020/03/COVID-19-and-Epilepsy_ERN-EpiCARE_Recommendations.pdf.
77. Lu Q., Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *Journal of medical virology*, 2020; 92(6): 564-7.
78. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: associations and important considerations. *Epilepsy & Behavior*, 2020: 107122.
79. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.*, 2020; 19 (5): 383-4.

80. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J. Clin. Neurosci.*, 2020.
81. Virani A., Rabold E., Hanson T., Haag A., Elrufay R., Cheema T. *et al.* Guillain-Barre Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases*, 2020; e00771.
82. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S., Ruiz L., Invernizzi P., Cuzzoni M. *et al.* Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.*, 2020.
83. Ahmad I., Rathore F. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2020.
84. Sormani M., Italian Study Group on C-iims. an Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 2020.
85. Willis M., Robertson N. Multiple sclerosis and the risk of infection: considerations in the threat of the novel coronavirus, COVID-19/SARS-CoV-2. *J. Neurol.*, 2020; 267 (5): 1567-9.
86. Valencia-Sanchez C., Wingerchuk D. A fine balance: Immunosuppression and immunotherapy in a patient with multiple sclerosis and COVID-19. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2020; 42: 102182.
87. Melillo G. How has COVID-19 changed multiple sclerosis care? *American Journal of Managed Care*. [24 April 2020].
88. Naser Moghadasi A. The big challenge for neurologists in treating patients with multiple sclerosis in the post-COVID-19 era. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 2020; 42: 102170.
89. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.*, 2020.
90. Silvestro M., Tessitore A., Tedeschi G., Russo A. Migraine in the time of COVID-19. *Headache* 2020; 60 (5): 988-9.
91. Zhu J., Ji P., Pang J., Zhong Z., Li H., He C. *et al.* Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J. Med. Virol.*, 2020.
92. Ong J., Bharatendu C., Goh Y., Tang J., Sooi K., Tan Y. *et al.* Headaches associated with personal protective equipment: a cross-sectional study among frontline healthcare workers during COVID-19. *Headache*, 2020; 60 (5): 864-77.
93. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *Bmj.*, 2020; 368: m1185.
94. Giollo A., Adami G., Gatti D., Idolazzi L., Rossini M. Coronavirus disease 19 (Covid-19) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Ann. Rheum. Dis.*, 2020.
95. Pareja J., Alvarez M. The usual treatment of trigeminal autonomic cephalalgias. *Headache*, 2013; 53 (9): 1401-14.
96. Russell B., Moss C., Rigg A., Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedicalscience*, 2020; 14: 1023.
97. Bao Y., Sun Y., Meng S., Shi J., Lu L. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet*, 2020; 395 (10224): e37-e8.
98. Yang Y., Li W., Zhang Q., Zhang L., Cheung T., Xiang Y. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry*, 2020; 7 (4): e19.
99. Maunder R. Was SARS a mental health catastrophe? *Gen. Hosp. Psychiatry*, 2009; 31: 316-7.
100. Mowbray H. In Beijing, coronavirus 2019-nCoV has created a siege mentality. *BMJ*, 2020; 368: m516.
101. Kang L., Li Y., Hu S., Chen M., Yang C., Yang B. *et al.* The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*, 2020; 7 (3): e14.
102. Lima C., Carvalho P., Lima I., Nunes J., Saraiva J. *et al.* The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res.*, 2020; 287: 112915.