

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM DOENTES COM INFEÇÃO POR SARS-COV-2

Introdução

A recente pandemia causada pela infeção pelo vírus SARS-CoV-2 tem tido um impacto incomparável a todos os níveis da sociedade.

Portugal, de acordo com o *Relatório de Situação* da DGS n. 50, apresenta um total de 21.379 casos, dos quais resultantes 762 mortes, perfazendo uma mortalidade global de 3,56% e nos doentes com ≥ 60 anos de 9,32%.

A clínica típica é uma infeção respiratória, caracterizada por tosse seca, febre e dispneia, imagiologicamente com pneumonia viral e evolução mais grave, com elevada morbi-mortalidade nos escalões etários mais altos.

Além das manifestações respiratórias mais comuns, têm sido publicados vários casos que descrevem algumas manifestações neurológicas entre elas anosmia, ageusia, fadiga intensa, fraqueza muscular, polineuropatia aguda, cefaleia, enfarte cerebral ou encefalite. Admite-se, portanto, o atingimento tanto do Sistema Nervoso Central (SNC), como do periférico (SNP) incluindo a própria fibra muscular.

O Vírus

O SARS-CoV-2 integra-se numa grande família de vírus encapsulados de RNA de cadeia única denominada *Coronaviridae*. Estes vírus têm sido cada vez mais reconhecidos como ameaça à saúde pública, por ter provocado vários surtos à escala mundial e pela elevada taxa de transmissão. O SARS-Cov-2, é o sétimo coronavírus conhecido com capacidade para infetar humanos, parecendo ser mais contagioso do que os outros vírus da mesma família como o SARS-CoV e o MERS-CoV.¹ Considerando a elevada prevalência e distribuição dos coronavírus, a sua diversidade, capacidade de recombinação genética e o aumento das atividades que promovem o contacto entre humanos e animais, é possível que novas espécies de coronavírus afetem periodicamente os humanos e, ocasionalmente, provoquem surtos epidémicos.

O SARS-CoV-2 apresenta uma homologia genética elevada com o SARS-CoV e pensa-se que ambos utilizem o recetor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) como porta de entrada nas células do hospedeiro, expresso nos epitélios das vias respiratórias,

parênquima pulmonar, endotélio vascular, células renais e células do intestino delgado.^{2,3} Esta evidência explica a sintomatologia principal associada a esta infeção (o quadro respiratório), mas levanta a possibilidade de um atingimento sistémico muito mais difuso e com manifestações muito mais diversas, incluindo as neurológicas. Na verdade, o SARS-CoV-2 tem uma afinidade muito superior pela ECA2 em comparação com o SARS-CoV,⁴ o que pode também explicar a sua maior virulência.

O envolvimento do SNC pelo SARS-CoV-2 pode acontecer por dois mecanismos diferentes: (a) durante a disseminação hematogénea após infeção pulmonar, através de uma barreira hematoencefálica fragilizada pela inflamação sistémica e produção exagerada de citocinas; b) por via transneuronal, através da transmissão direta pelos filamentos do nervo olfativo da lâmina cribiforme ou através de nervos simpáticos e parassimpáticos, atingindo preferencialmente o tronco cerebral.⁵

As Manifestações Neurológicas

Até à data da elaboração deste documento foram publicados vários trabalhos relatando várias manifestações neurológicas associadas à infeção por SARS-CoV-2 e sugerindo o envolvimento do SNC, SNP e músculo. O trabalho de Mao *et al*, um estudo retrospectivo de 214 internamentos consecutivos em Wuhan, referiu a presença de sintomas neurológicos em 36,4% dos doentes internados por Covid-19, sendo estes, significativamente mais comuns na infeção severa (com necessidade de ventilação mecânica) do que na ligeira a moderada (45,5 vs 30,2%, $p= 0,02$). Adicionalmente a maioria das manifestações neurológicas parecem ocorrer precocemente na evolução da doença.⁶

Já o “*Manual COVID-19 para el neurólogo general*”, no qual são apresentados os dados do registo nacional de manifestações e complicações neurológicas de 103 doentes com COVID-19 em Espanha, relata como manifestação mais frequente síndrome confusional/encefalopatia ligeira a moderada (28,3%,) seguido de AVC (22,8%), anosmia/hiposmia (19,6%) e cefaleia (14,1%). Relatam ainda 11 casos de crises convulsivas, 7 casos de polirradiculoneuropatia (incluindo de nervos cranianos) e 2 casos de encefalites (uma temporal mesial bilateral e outra encefalomielite disseminada aguda [ADEM]).⁷

De seguida, será feita uma breve revisão das manifestações neurológicas possivelmente relacionadas com a infeção por SARS-CoV-2.

a) Encefalopatia e Síndrome Confusional

Um dos sintomas neurológicos mais frequentemente reportados em doentes graves ou em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) é a síndrome confusional/encefalopatia ligeira a moderada, presente em até 65% destes.^{7,8} Esta manifestação pode ser secundária à hipoxia, originada pela falência respiratória. Pode ainda estar relacionada com a resposta inflamatória sistémica e lesão imunológica a nível neuronal, ou até mesmo pela síndrome de libertação maciça de citocinas (Tempestade de citocinas), que condiciona alteração de permeabilidade da barreira vascular, estado pró-inflamatório e, possível, edema cerebral.

Apesar de inespecífico e não diretamente relacionada com a invasão do SNC, encefalopatia é um sinal de mau prognóstico e de doença grave, com grande probabilidade de morbi-mortalidade associada.

b) Insuficiência Respiratória Central

Os trabalhos disponíveis relativamente à caracterização clínica dos doentes com COVID-19 indicam que a dificuldade respiratória associada à infeção por SARS-CoV-2 é comum e acontece em cerca de 55% dos casos. Os doentes com dispneia são particularmente suscetíveis a doença mais grave. Percentualmente, em até 50% destes, há necessidade de internamento em UCI, sendo a falência respiratória uma das principais causas de morte.

A grande maioria dos doentes nos cuidados intensivos (~89%) apresenta perda do *drive* respiratório. Uma das vias hipotéticas para esta manifestação é a invasão e destruição de células dos centros cárdio-respiratórios no tronco cerebral pelo SARS-CoV-2. Esta suspeita advém da semelhança genética e fenotípica com o SARS-CoV, para o qual já foi demonstrada a sua capacidade neuroinvasora, estando reportada inclusivamente, a infeção de tecido cerebral, com predileção para neurónios do núcleo do trato solitário e núcleo ambíguo na medula oblonga em comparação com outras zonas cerebrais.^{9,10} Contudo, até à data, não existe evidência irrefutável que relacione diretamente o atingimento dos centros respiratórios pelo SARS-CoV-2 e a insuficiência respiratória.

c) Cefaleias

As cefaleias são também um sintoma associado à infeção por SARS-CoV-2, reconhecido desde o início da epidemia e, ocorrendo em 6,5-13,1% dos doentes, estando associadas frequentemente a queixas de “tonturas” e instabilidade postural.^{6,11}

Em Portugal, segundo o *Relatório de Situação n. 50* da DGS, cerca de 25% dos doentes apresentaram cefaleia. Embora a sua prevalência seja significativa, não há uma caracterização do tipo de cefaleia. Sabe-se apenas que, por vezes, é muito intensa e “surda”. No entanto, não parece haver uma diferença significativa da frequência deste sintoma entre os doentes graves com necessidade de internamento em UCI e os doentes não graves.

d) Mialgias e Astenia

Cerca de 34,8% dos doentes apresentam mialgias e 69,6%, astenia.⁶ No surto de SARS-CoV, em 2002-2003, alguns doentes apresentaram mialgias com elevação da Creatinina cinase (CK).¹² Inicialmente, não foi claro se era consequência direta da infeção por SARS-CoV ou secundário à doença crítica. Posteriormente, demonstrou-se que os doentes com SARS-CoV apresentavam um processo vasculítico em vários órgãos, incluindo o músculo estriado, sugerindo que estes sintomas poderiam representar mais do que complicações inespecíficas da doença crítica.¹³ Embora comuns, nenhum destes sintomas parece ter impacto clínico relevante, não estando associados a doença mais grave ou necessidade de internamento em UCI. Em Portugal segundo o *Relatório de Situação n. 50* da DGS, cerca de 27% dos doentes apresentaram dores musculares e 20% fraqueza generalizada.

e) Hiposmia e Disgeusia

Hiposmia, com ou sem disgeusia, têm sido sintomas frequentemente relatados nos doentes com infeção por SARS-CoV-2, podendo preceder os sintomas respiratórios. Segundo um estudo retrospectivo realizado em doentes internados em 3 hospitais de Wuhan, 5,1% dos doentes apresentaram alterações do olfato e 5,6%, do paladar.⁶ Noutro estudo realizado por otorrinolaringologistas, que inclui 60 doentes infetados com SARS-CoV-2, 98% apresentaram algum grau de alteração do olfato, sugerindo-se que a sua avaliação poderia ser útil na identificação precoce dos doentes.^{14,15}

Os doentes com COVID-19 não apresentam as alterações da cavidade nasal habitualmente encontradas noutras infeções (por ex. rinovírus, influenza e adenovírus). O SARS-CoV-2 também não parece associar-se a congestão nasal ou rinorreia significativa, sugerindo que os sintomas se devem ao tropismo específico para o sistema olfativo, apesar da invasão direta dos neurónios sensoriais olfativos ainda não estar comprovada.¹⁶ Sugere-se, então que na avaliação dos doentes com alterações do olfato e sem alterações da cavidade nasal, a hipótese de infeção por SARS-CoV-2 deva ser ponderada..

f) Polineuropatia Aguda

Foram encontradas algumas descrições de casos pontuais e uma série de casos que associam a infeção por SARS-CoV-2 e polineuropatia aguda com perfil de síndrome de *Guillain-Barré* (SGB) e suas variantes.

No primeiro, descreve-se uma mulher de 61 anos que inicia um quadro progressivo de fraqueza muscular, arreflexia e hipostesia álgica, distal. O LCR ao quarto dia mostrou dissociação albumino-citológica e os estudos de condução nervosa realizados ao quinto dia, mostraram velocidades de condução normais, atraso nas latências distais e ausência de ondas F. Admitiu-se o diagnóstico de polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda e a doente iniciou tratamento com IgIV. Ao oitavo dia, iniciou tosse e febre. Realizou zaragatoa orofaríngea que foi positiva para pesquisa de SARS-CoV-2, no entanto não foi realizado *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) para pesquisa de SARS-CoV-2 no LCR. A doente evoluiu favoravelmente e teve alta ao trigésimo dia com recuperação total dos défices neurológicos.¹⁷

O seguinte corresponde a um homem iraniano de 65 anos com zaragatoa positiva para COVID-19, realizada na sequência de quadro de tosse e febre. Uma semana depois, desenvolveu um quadro de fraqueza muscular com padrão electromiográfico sugestivo de lesão axonal neuronal. No entanto, este doente não consentiu com a realização de punção lombar para continuação de investigação etiológica.¹⁸

Foi ainda reportado um caso de um homem de 50 anos com anosmia, ageusia, oftalmoparesia, ataxia, arreflexia e dissociação albumino-citológica e um outro de um homem com paresia de VI par bilateral, ageusia e arreflexia e dissociação albumino-citológica, ambos com RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 na zaragatoa orofaríngea, mas negativa no LCR. Estes dois últimos casos, incluem-se mais no espectro de Síndrome de *Miller-Fisher*.¹⁹

Num estudo mais recente, conduzido em 3 hospitais no norte de Itália, entre 28 de fevereiro e 21 de março de 2020, são descritos 5 doentes com SGB após o início da doença respiratória e diagnóstico de COVID-19. O estudo do LCR mostrou proteínas normais em 2/5 dos doentes e em todos, a pesquisa de SARS-CoV-2 no LCR foi negativa. O estudo electromiográfico apoiou uma variante axonal do SGB em 3/5 dos doentes e a presença de um processo desmielinizante em 2/5. O estudo por Ressonância Magnética mostrou hipersinal das raízes caudais em 2/5 dos doentes; do nervo facial em 1/5 doente; e em 2/5 dos doentes não se verificaram alterações no exame. Todos os doentes foram tratados com IgIV, 2/5 receberam um segundo curso de IgIV e 1/5 iniciou plasmaferese. Quatro semanas após o tratamento, 2/5 dos doentes permaneciam na UCI com ventilação mecânica; 2/5 encontravam-se em processo de reabilitação por paraplegia flácida e défice significativo na força muscular dos membros inferiores; e 1/5 tinha recebido alta com capacidade de deambulação independente. Nesta série, o tempo decorrido entre o início da síndrome viral e da SGB foi de 5-10 dias.²⁰

Apesar de alguns destes casos apoiar a relação entre a infeção por SARS-CoV-2 e a polineuropatia aguda, não é possível para já afirmar que a lesão neuronal periférica, axonal ou desmielinizante, reportada seja desencadeada secundariamente à COVID-19.

g) Enfarte Cerebral e Hemorragia Cerebral

Existe alguma evidência científica que sugere que as infeções respiratórias são um fator de risco independente para doença cerebrovascular aguda. A infeção por SARS-CoV-2 provoca uma tempestade inflamatória que poderá contribuir para um contexto pró-trombótico e explicar esta associação. A hipóxia existente nestes doentes pode ser outro fator que facilita a ocorrência de AVC isquémico. Estudos de autópsia em doentes com infeção por SARS-CoV mostraram ocorrência de edema cerebral e alterações neuronais isquémicas.²¹

No estudo de *Mao et al*, 5 dos doentes com doença grave (5,7%) apresentaram doença cerebrovascular; 4 com doença isquémica e 1 com hemorragia cerebral. No grupo de doentes com doença não severa, apenas um doente foi diagnosticado com enfarte cerebral (0,8% e $p=0,03$).⁶

Num estudo observacional realizado em França com 58 doentes com internamento hospitalar por COVID-19, entre 3 de março e 3 de abril de 2020, foram observados sinais de lesão do feixe corticoespinal em 67% dos doentes. Neste estudo, a RM-ce de 13 doentes com encefalopatia e ausência de sinais focais claros que sugerissem AVC,

demonstrou realce leptomeníngeo em 8 e pequenas lesões vasculares isquémicas agudas em 2.⁸

Os dados espanhóis relatam 21 casos de AVC em doentes com COVID-19, mas atendendo à elevada incidência de ambas as entidades, poderá tratar-se apenas de uma coincidência epidemiológica. Não podemos, assim, afirmar que existe uma maior ocorrência de AVC em doentes infetados por SARS-CoV-2.

h) Meningoencefalite

Já foram referidos previamente alguns dados que sugerem a capacidade do SARS-CoV-2 invadir o SNC. *Moriguchi et al* descreveram um caso de meningoencefalite, presumivelmente associado à infeção por esse vírus. Trata-se de um homem de 24 anos que iniciou fadiga e febre tendo sido medicado com antipiréticos e Laninamivir, apesar de teste diagnóstico negativo para Influenza. Ao quinto dia, apresentava agravamento clínico e referia cefaleia. No nono dia, foi encontrado caído com alteração do estado de consciência. Quando avaliado no serviço de urgência, apresenta 6 pontos na Escala Coma Glasgow (E4V1M1). Analiticamente, apresentava leucocitose com linfopenia e aumento da Proteína C Reactiva. A TC-ce não apresentava sinais de HIC. O estudo do LCR apresentava 12 células de predomínio mononuclear sem eritrócitos. O estudo serológico não detetou IgM anti-herpes vírus simplex 1 ou anti virus varicela zoster. Apesar de não ter sido detetado RNA específico de SARS-CoV-2 na amostra da zaragatoa nasofaríngea, foi detetado no LCR. A RM-ce realizada 20h após a admissão (~10 dias de evolução clínica) mostrou hipersinal em FLAIR na região mesial do lobo temporal direito e hipocampo, com ligeira atrofia do último. Após contraste, não se verificou realce dural. Em T2, foi descrita uma pan-sinusite. O doente foi tratado com ceftriaxona, vancomicina, aciclovir, corticoides, levetiracetam e favipiravir.²²

Está ainda descrito na literatura um caso de encefalite necrotizante com afeção talâmica bilateral numa mulher na sexta década de vida. A doente tinha iniciado quadro de clínica respiratória com 3 dias de evolução, cuja zaragatoa nasofaríngea foi positiva para SARS-CoV-2. No entanto, não há dados do LCR da doente, nem foi realizada RT-PCR no mesmo²³.

No *Manual* recentemente publicado pela Sociedade Espanhola de Neurologia, são descritos ainda um caso de encefalite límbica e outra de ADEM em doentes com COVID-19, no entanto, não são mencionados outros detalhes nomeadamente sintomatologia,

evolução clínica temporal ou resultados de LCR, em particular se foi realizada RT-PCR no mesmo.⁷

Apesar da plausibilidade do potencial neuroinvasivo e dos casos descritos, são precisos mais dados, em particular com comprovação da presença do vírus no LCR e eventuais estudos neuropatológicos para perceber as potenciais consequências da infeção COVID-19 no SNC.

Abordagem de Doente com suspeita ou confirmação de infeção COVID-19 e sintomas neurológicos

Um doente com alta suspeita de infeção COVID-19 e queixas neurológicas deve ser submetido a uma avaliação neurológica completa, com os adequados equipamentos de proteção individual, tendo especial atenção para as manobras que necessitem de um contacto mais próximo com o doente, nomeadamente fundoscopia e avaliação orofaríngea, nomeadamente avaliação de IX, X e XII pares cranianos.

Em casos em cuja suspeita diagnóstica necessite de investigação etiológica com punção lombar, a mesma deve ser realizada igualmente com os cuidados de proteção completos, tendo em conta que é um procedimento invasivo.

Se o motivo da punção lombar for a suspeita de encefalite, no qual se enquadre como possível manifestação neurológica de COVID-19, além da pesquisa dos outros microorganismos mais comuns e a investigação de diagnósticos alternativos, poderá também fazer-se a pesquisa do novo SARS-Cov-2 no LCR. Após colhido, o LCR deverá ser enviado para o laboratório que está a fazer o processamento e a análise das amostras de doentes suspeitos de COVID-19, pois o teste que se realiza atualmente permite também a pesquisa de SARS-CoV-2 no LCR.

Não há no momento dados que sugiram que as manifestações neurológicas (síndrome confusional, crises epiléticas, AVC, SGB, etc.) em doentes COVID-19 positivo deverão ser abordadas de maneira diferente de outros doentes. Deverá apenas ter-se especial atenção em doentes com terapêutica específica para COVID-19, em particular a terapêutica antivírica, para possíveis interações farmacológicas com fármacos habitualmente usados em neurologia, nomeadamente os antiepiléticos.

É importante, igualmente, realçar as possíveis complicações neurológicas dos fármacos utilizados atualmente no tratamento de COVID-19. A cloroquina e hidroxicloroquina podem causar cefaleias, tonturas, parestesias e potenciar a ocorrência de crises epiléticas. Estes fármacos podem ainda agravar e desencadear sintomas miasténicos, sendo que a cloroquina está contraindicada nestes doentes e

deve ter-se especial atenção no uso da hidroxicloroquina. Liponavir-Ritonavir podem causar parestesias periorais e periféricas, cefaleias, tonturas, confusão e diminuir o limiar epiléptico. O Tocilizumab pode provocar cefaleias, parestesias e neuropatia, confusão e encefalopatia, tonturas e ainda convulsões.

Conclusão

Neste momento, encontramos-nos numa fase, em que estamos a conhecer as potenciais complicações neurológicas associadas à infeção por SARS-CoV-2, com uma taxa elevada de publicações a sugerirem novas relações. Os trabalhos tendem a ser maioritariamente observacionais e retrospectivos, com amostras pequenas, o que limita as conclusões possíveis. As restrições inerentes ao cenário pandémico, com medidas de limitação de contactos e contenção da propagação também limitam qualitativa e quantitativamente as avaliações realizadas dos doentes.

Trata-se de um cenário novo, com um impacto social, económico e cultural profundo previsível. Da perspetiva médica, mais especificamente da neurologia, o nosso conhecimento do impacto da COVID-19 ainda é muito limitado e as complicações a longo prazo são desconhecidas.

André Jorge, Bruno Silva e Isabel Luzeiro

22.04.2020

Referências

- (1) Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382* (8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- (2) Frieman, M.; Baric, R. Mechanisms of Severe Acute Respiratory Syndrome Pathogenesis and Innate Immunomodulation. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2008**, *72* (4), 672–685, Table of Contents. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00015-08>.
- (3) Li, Y. C.; Bai, W. Z.; Hashikawa, T. The Neuroinvasive Potential of SARS-CoV2 May Be at Least Partially Responsible for the Respiratory Failure of COVID-19 Patients. *J. Med. Virol.* **2020**, *2*, 0–2. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>.
- (4) Wan, Y.; Shang, J.; Graham, R.; Baric, R. S.; Li, F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J. Virol.* **2020**, *94* (7). <https://doi.org/10.1128/jvi.00127-20>.
- (5) Baig, A. M. Neurological Manifestations in COVID-19 Caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci. Ther.* **2020**, No. March, 1–3. <https://doi.org/10.1111/cns.13372>.
- (6) Mao, L.; Jin, H.; Wang, M.; Hu, Y.; Chen, S.; He, Q.; Chang, J.; Hong, C.; Zhou, Y.; Wang, D.; et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. **2020**. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- (7) Ezpeleta, D.; Azorín, D. G. *Manual COVID-19 Para El Neurólogo General*; Ezpeleta, D., Azorín, D. G., Eds.; Ediciones SEN: Madrid, 2020.
- (8) Helms, J.; Kremer, S.; Merdji, H.; Clere-Jehl, R.; Schenck, M.; Kummerlen, C.; Collange, O.; Boulay, C.; Fafi-Kremer, S.; Ohana, M.; et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N. Engl. J. Med.* **2020**, NEJMc2008597. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
- (9) Ding, Y.; He, L.; Zhang, Q.; Huang, Z.; Che, X.; Hou, J.; Wang, H.; Shen, H.; Qiu, L.; Li, Z.; et al. Organ Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Associated Coronavirus (SARS-CoV) in SARS Patients: Implications for Pathogenesis Virus Transmission Pathways. *J. Pathol.* **2004**, *203* (2), 622–630. <https://doi.org/10.1002/path.1560>.
- (10) Xu, J.; Zhong, S.; Liu, J.; Li, L.; Li, Y.; Wu, X.; Li, Z.; Deng, P.; Zhang, J.; Zhong, N.; et al. Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in the Brain: Potential Role of the Chemokine Mig in Pathogenesis. *Clin. Infect. Dis.* **2005**, *41* (8), 1089–1096. <https://doi.org/10.1086/444461>.
- (11) Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **2020**, *323* (11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- (12) Tsai, L. K.; Hsieh, S. T.; Chao, C. C.; Chen, Y. C.; Lin, Y. H.; Chang, S. C.; Chang, Y. C. Neuromuscular Disorders in Severe Acute Respiratory Syndrome. *Arch. Neurol.* **2004**, *61* (11), 1669–1673. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.11.1669>.
- (13) Ding, Y.; Wang, H.; Shen, H.; Li, Z.; Geng, J.; Han, H.; Cai, J.; Li, X.; Kang, W.; Weng, D.; et al. The Clinical Pathology of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): A Report from

- China. *J. Pathol.* **2003**, 200 (3), 282–289. <https://doi.org/10.1002/path.1440>.
- (14) Lechien, J. R.; Chiesa-Estomba, C. M.; De Siaty, D. R.; Horoi, M.; Le Bon, S. D.; Rodriguez, A.; Dequanter, D.; Blecic, S.; El Afia, F.; Distinguin, L.; et al. Olfactory and Gustatory Dysfunctions as a Clinical Presentation of Mild-to-Moderate Forms of the Coronavirus Disease (COVID-19): A Multicenter European Study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* **2020**, 2 (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
- (15) Moein, S. T.; Hashemian, S. M. R.; Mansourafshar, B.; Khorram-Tousi, A.; Tabarsi, P.; Doty, R. L. Smell Dysfunction: A Biomarker for COVID-19. *Int. Forum Allergy Rhinol.* **2020**. <https://doi.org/10.1002/alr.22587>.
- (16) Xydakis, M. S.; Dehgani-Mobaraki, P.; Holbrook, E. H.; Geisthoff, U. W.; Bauer, C.; Hautefort, C.; Herman, P.; Manley, G. T.; Lyon, D. M.; Hopkins, C. Smell and Taste Dysfunction in Patients with COVID-19. *Lancet. Infect. Dis.* **2020**, 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30293-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30293-0).
- (17) Zhao, H.; Shen, D.; Zhou, H.; Liu, J.; Chen, S. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection: Causality or Coincidence? *Lancet Neurol.* **2020**, 4422 (20), 2–3. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30109-5).
- (18) Sedaghat, Z.; Karimi, N. Guillain Barre Syndrome Associated with COVID-19 Infection: A Case Report. *J. Clin. Neurosci.* **2020**. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>.
- (19) Gutiérrez-Ortiz, C.; Méndez, A.; Rodrigo-Rey, S.; San Pedro-Murillo, E.; Bermejo-Guerrero, L.; Gordo-Mañas, R.; de Aragón-Gómez, F.; Benito-León, J. Miller Fisher Syndrome and Polyneuritis Cranialis in COVID-19. *Neurology* **2020**, 241. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619>.
- (20) Toscano, G.; Palmerini, F.; Ravaglia, S.; Ruiz, L.; Invernizzi, P.; Cuzzoni, M. G.; Franciotta, D.; Baldanti, F.; Daturi, R.; Postorino, P.; et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* **2020**. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>.
- (21) Wu, Y.; Xu, X.; Chen, Z.; Duan, J.; Hashimoto, K.; Yang, L.; Liu, C.; Yang, C. Nervous System Involvement after Infection with COVID-19 and Other Coronaviruses. *Brain. Behav. Immun.* **2020**. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
- (22) Moriguchi, T.; Harii, N.; Goto, J.; Harada, D.; Sugawara, H.; Takamino, J.; Ueno, M.; Sakata, H.; Kondo, K.; Myose, N.; et al. A First Case of Meningitis/Encephalitis Associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* **2020**, No. March. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>.
- (23) Poyiadji, N.; Shahin, G.; Noujaim, D.; Stone, M.; Patel, S.; Griffith, B. COVID-19-Associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* **2020**, 201187. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>.