

Covid-19 a neurologické ochorenia

Stanislava Suroviaková, Marek Pršo, Zuzana Čanádyová,
Linda Pršová, Peter Bánovčín

Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave,
Univerzitná nemocnica Martin

Pandémia ochorenia Covid-19 predstavuje v súčasnosti celosvetový, nielen zdravotný problém, ktorému treba venovať veľkú pozornosť. V neposlednom rade si zaslúži aj pozornosť neurológov, pretože ochorenie Covid-19 sa môže manifestovať pridruženými, ale aj izolovanými neurologickými príznakmi a zároveň môže postihnúť pacientov s neurologickými ochoreniami. V článku prezentujeme najnovšie poznatky o neuroinvasívite ľudských koronavírusov so zameraním sa na SARS-CoV-2, v druhej časti článku sa venujeme aktuálnym otázkam manažmentu pacientov s najčastejšími chronickými neurologickými ochoreniami v asociácii s ochorením Covid-19.

Kľúčové slová: Covid-19, neurológia, detský vek

COVID-19 and neurology

The current COVID-19 pandemic represents global, not only health related issue, that deserves a lot of attention. In neurology, COVID-19 can manifest both associated as well as isolated symptoms and is able to develop as comorbidity in already existing neurologic patients. Furthermore, not only neurologists should bear these findings in mind. In this article we present the latest findings and evidences of neuroinvasive potential human pathogenic coronaviruses with a focus on SARS-CoV-2. In the second part of the article we present the treatment management of patients with the most common chronic neurological diseases in association with COVID-19.

Keywords: COVID-19, neurology, childhood

Pediatrics (Bratisl.) 2020; 15 (2): 119-123

Úvod

Nový koronavírus SARS-CoV-2 z čeľade *Coronaviridae* patrí medzi ľudské patogénne koronavírusy (HCoV), kam sa zaraďujú aj HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoVHKU1, HCoV-NL63, SARS-CoV a MERS-CoV⁽¹⁴⁾. SARS-CoV-2 bol prvýkrát identifikovaný v decembri 2019 u pacientov so závažným respiračným ochorením v čínskom meste Wu-chan v provincii Chu-pej, odkiaľ sa rozšíril do všetkých čínskych provincií a ďalších krajín na všetkých kontinentoch. Sekvenovanie preukázalo, že ide o pozitívny jednoreťazcový RNA koronavírus, ktorý má homologickú sekvenciu so SARS-CoV a spôsobuje vysokoletálne respiračné ochorenie Covid-19 s klinickými prejavmi podobnými SARS-CoV a MERS-CoV⁽¹⁵⁾.

Mnohé štúdie potvrdili, že podobne ako SARS-CoV aj nový koronavírus využíva väzbu s receptormi enzýmu 2 konvertujúceho angiotenzín (ACE2) ako mechanizmus vstupu do bunky s následnou iniciáciou replikácie v bunkovej cytoplazme⁽³⁾. V neskoršej analýze sa zistilo, že afinita SARS-CoV-2 k receptorom ACE2 je dokonca 10- až 20-násobne vyššia ako v prípade SARS-CoV⁽²⁹⁾. Je známe, že mRNA ACE2 je prakticky prítomná vo všetkých orgánoch, ale presná expresia proteínov týchto receptorov je do značnej miery neznáma. Prítomnosť receptorov ACE2 v pľúcnych alveolárnych epitelových bunkách a enterocytoch tenkého čreva predstavuje možný spôsob vstupu vírusu SARS-CoV-2 do organizmu⁽³⁾.

Identifikovať cesty vstupu vírusu do organizmu je nesmierne dôležité, nielen z hľadiska pochopenia patogenézy, ale aj v rámci samotnej terapeutickú stratégiu.

Neuroinvasívny potenciál ľudských koronavírusov

V súčasnosti narastá množstvo dôkazov, ktoré upozorňujú na potenciálny neurotropizmus HCoV⁽¹⁵⁾. Prvá detekcia HCoV v CNS bola zaznamenaná už v roku 1980 v pitevných nálezochoch mozgového tkaniva u dvoch pacientov so *sclerosis multiplex* (SM)⁽⁶⁾, v nasledujúcich rokoch bola prítomnosť týchto vírusov dokázaná u ďalších pacientov s SM. V roku 2000 sa uskutočnila analýza pitevných vzoriek CNS pacientov s rôznymi neurologickými ochoreniami (medzi najčastejšie patrila SM), až u 67 % pacientov bola zistená pozitivita HCoV. Išlo o prvú prácu, ktorá opisovala významné neurotropné, neuroinvasívne a neurovirulentné vlastnosti týchto respiračných patogénov. Ďalším záverom bolo zistenie, že práve tieto vírusové infekcie horných dýchacích ciest predstavujú dôležitý spúšťač SM atakov, čomu zodpovedajú aj sezónne vzorce výskytu HCoV v asociácii s výskytom akútnych exacerbácií SM⁽¹⁾.

Ďalšie publikované dôkazy vychádzajú hlavne z vysokej štruktúrálnej a evolučnej podobnosti medzi SARS-CoV a SARS-CoV-2, ktoré predpokladajú podobný potenciál oboch vírusov. Prvý prípad infekcie SARS-CoV s neurologickou manifestáciou bol zaznamenaný v Hongkongu v roku 2003 u 59-ročnej pacientky⁽⁹⁾. Pacientka bola prijatá pre febrílie a enterorespiračný infek, v priebehu hospitalizácie došlo k výraznej progresii klinického stavu, objavili sa záchvaty s klonickými záškľbmi končatín. Infekcia SARS-CoV bola potvrdená vo vzorkách tracheálneho aspirátu a aj v likvore. V roku 2004⁽¹³⁾ bol prezentovaný prípad 32-ročnej pacientky so SARS, u ktorej na 22. deň ochorenia došlo k rozvoju generalizovanej tonicko-klonickej kŕčovej aktivity, v likvore bola zachytená prítomnosť SARS-CoV. Detekcia

vírusu bola pozitívna aj vo vzorkách stolice a v peritoneálnej tekutine. Čínski autori⁽⁶⁾ vo svojej práci predstavili výsledky *post mortem* analýz u pacientov infikovaných SARS, opisujú prítomnosť proteínu SARS-CoV a vírusovej RNA v žalúdku, tenkom čreve, obličkách, potných žľazách, prišitých telieskach, pečeni, hypofýze aj v mozgovom tkanive. Zaujímavú kazuistiku v roku 2004 publikovali americkí autori⁽³¹⁾, išlo o 15-ročného pacienta s akútnou diseminovanou encefalomyelitídou (ADEM), u ktorého bol v likvore zachytený HCoV-OC43. Týmto prípadom podporili hypotézu, že HCoV môžu byť dôležitým etiologickým faktorom v patogenéze demyelinizačného procesu u ľudí. Li et al. (2016) analyzovali kohortu 183 detských pacientov s podozrením na akútnu encefalitídu, až u 22 pacientov bol detegovaný etiologický agens HCoV⁽¹⁴⁾. Medzi najčastejšie príznaky u týchto pacientov patrili febrília, bolesť hlavy a vracanie. Pozoruhodné bolo aj zistenie, že u pacientov infikovaných HCoV s neuroinfekciou bol nižší počet lymfocytov a eozinofilov v periférnej krvi ako u pacientov s respiračnými ťažkosťami, infikovaných HCoV, v spektre neutrofilov bol pozorovaný opačný trend.

Pri vstupe infekcie SARS-CoV do CNS mnohí autori uvažujú o hematogénnej diseminácii alebo vstupe prostredníctvom *nervus olfactorius*⁽³⁰⁾. Tieto závery podporujú aj výsledky animálnych štúdií, ktoré u infikovaných myší kmeňom SARS-CoV po intranazálnej instilácii detegujú okrem extenzívnej replikácie vírusu v pľúcach prítomnosť a replikáciu vírusu v mozgovom tkanive. Pri šírení infekcie v CNS sa zistili výrazné regionálne rozdiely v oblastiach mozgu, kým cerebellum zostáva neinfikované, vysokú infikovanosť vykazuje talamus, mozgový kmeň a cerebrum. Autori sa domnievajú, že vírus sa do mozgu primárne dostáva prostredníctvom *bulbus olfactorius* a odtiaľ sa rýchlo šíri transneuronálne do vzdialených neurónov aj do oblastí Virchowových-Robinových priestorov. Táto replikácia vírusu vedie k progredujúcej akútnej encefalitíde, ktorá je príčinou úmrtia infikovaných myší⁽¹⁸⁾. Mnohé výskumné štúdie ako prostriedok na pochopenie ľudskej neuroinfekcie využívajú in vivo neurotropné a neuroinvazívne vlastnosti HCoV-OC43 vývojom experimentálneho zvieracieho modelu. Kmeň HCoV-OC43 je najviac príbuzný so SARS-HCoV a môže byť tak použitý ako model na štúdium SARS-HCoV, sekvenovanie odhalilo aj rozsiahlu homológiu týchto dvoch vírusov v oblastiach replikácie a patogenézy. Po intranazálnej instilácii vírusu u myší sa tieto vírusové antigény detegujú už o 3 dni v *bulbus olfactorius*, ale bez prítomnosti vírusu v perivaskulárnych krvných bunkách, alebo v CNS. Už po 7 dňoch je vírus detegovaný v celom mozgovom tkanive, čo naznačuje schopnosť jeho rýchlej replikácie v CNS, ktorá vyvoláva akútnu encefalitídu charakteru spongiformnej degenerácie a je príčinou smrti infikovaných myší. Ďalšie výskumné projekty uskutočnili štúdie na myšiach s vírusom myšacej hepatitídy (MHV), ktorý patrí medzi koronavírusy a geneticky je príbuzný HCoV-OC43. Zistením bolo, že oba tieto vírusy v CNS indukujú demyelinizačný proces^(4,11,25). Je zaujímavé, že ablácia *bulbus olfactorius* zabránila šíreniu MHV do CNS u myší po intranazálnej instilácii⁽²¹⁾.

Neuroinvazívny potenciál SARS-CoV-2

Súčasný rozvoj pandémie SARS-CoV-2 opätovne otvára otázku neurovirulencie HCoV. Možnú neurovirulenciu podporuje aj dokázaná expresia receptorov ACE2 v nervovom tkanive, a to v gliálnych bunkách a neurónoch⁽³⁾. Talianski neurológovia sa domnievajú, že v prípade SARS-CoV-2 k neuroinvázii dochádza

buď hematogénnou cestou, alebo retrográdnym axonálnym transportom prostredníctvom niektorých kraniálnych nervov ako *nervus olfactorius*, *nervus trigeminus*, *nervus vagus*, *nervus glossopharyngeus* alebo periférnymi nervami⁽²⁷⁾. Neurologické symptómy u pacientov infikovaných Covid-19 retrospektívne analyzoval vo Wu-chane čínsky tím pod vedením Mao et al. (2020) na základe dát 214 hospitalizovaných pacientov⁽¹⁶⁾. Po spracovaní údajov detegovali u 78 pacientov (36,4 %) rôzne neurologické prejavy, ktoré rozdelili do troch hlavných kategórií:

- postihnutie centrálného nervového systému (CNS) – bolesť hlavy, vertigo, alterácia vedomia, ataxia, akútne cerebrovaskulárne ochorenie a epileptické záchvaty,
- postihnutie periférneho nervového systému (PNS) – hypo-geuzia (zníženie pocitu chuti), hyposmia (zníženie pocitu čuchu), anosmia (strata pocitu čuchu) a neuralgia,
- postihnutie kostrového svalstva.

V posledných týždňoch sa objavujú mnohé správy z Číny, Južnej Kórey a Talianska, ktoré u infikovaných pacientov s asymptomatickým priebehom zdôrazňujú významný výskyt postvírusovej hyposmie až anosmie, niektoré práce uvádzajú až 30 % výskyt týchto symptómov.

Zaujímavú kazuistiku publikovali čínski autori⁽¹²⁾, ktorí prezentujú prípad 60-ročného muža z Wu-chanu so vznikom rhabdomyolýzy v súvislosti s infekciou Covid-19. Autori týmto prípadom upozorňujú na nutnosť rýchlej klinickej a diagnostickej detekcie symptómov rhabdomyolýzy, ako je fokálna bolesť svalov, únava a nevyhnutnosť vyšetrenia kreatínkinázy (CK) a myoglobínu, keďže na základe dostupných štúdií je u pacientov s infekciou Covid-19 často prítomná únava a bolesť svalov.

Talianski neurológovia v Miláne zo svojich skúseností upozorňujú na fakt, že závažné systémové a respiračné poškodenie v dôsledku SARS-CoV-2 môže sťažovať detekciu mnohých neurologických symptómov u infikovaných pacientov.

Chronické neurologické ochorenia v asociácii s infekciou SARS-CoV-2

V nasledujúcej časti prezentujeme základné odporúčania pre manažment pacientov s najčastejšími chronickými neurologickými ochoreniami v asociácii s infekciou SARS-CoV-2.

Epilepsia a Covid-19

Epilepsia predstavuje heterogénnu skupinu ochorení, ktorých hlavným klinickým prejavom sú epileptické záchvaty. Samotná epilepsia nezvyšuje riziko náklady ani nezhoršuje priebeh ochorenia SARS-CoV-2. Niektorí pacienti s epilepsiou však majú iné pridružené ochorenia alebo môžu byť nastavení na imunomodulačnú terapiu (ACTH, kortikosteroidy či inú imunoterapiu), a tak sú ohrození ťažším priebehom vírusovej infekcie. Epileptické záchvaty nie sú typickým symptómom infekcie Covid-19, pri závažnom priebehu infekcie však môže dôjsť k multiorgánovému poškodeniu vrátane CNS. V tomto prípade sa môžu u pacienta vyskytnúť záchvaty, a to aj u osôb bez epilepsie. Pre väčšinu pacientov s epilepsiou platí, že počas febrilného ochorenia sa frekvencia epileptických záchvatov môže zvýšiť, to platí aj v prípade infekcie Covid-19. Medzi ďalšie príčiny, ktoré môžu provokovať epileptické záchvaty, patria: nedostatočný príjem tekutín a stravy, nepravidelné užívanie antiepileptickej medicíny, nemožnosť vstrebávania liekov napr. pri vracaní, nedostatočný spánok a relaxácia, obavy a úzkosť; aj keď predbežné štatistické

dáta z krajín, kde vypukla epidémia Covid-19, naznačujú, že riziko zhoršenia záchvatov je u väčšiny pacientov s epilepsiou nízke⁽¹⁹⁾.

U pacientov s epilepsiou boli zaznamenané klinicky významné liekové interakcie medzi antiepileptickou medikáciou a liečbou používanou pri infekcii Covid-19. Vzhľadom na farmakologické interakcie je nevyhnutné tieto odporúčania zohľadniť pri liečbe, zoznam týchto interakcií je neustále aktualizovaný⁽²³⁾.

Neuromuskulárne ochorenia a Covid-19

Kategória neuromuskulárnych ochorení (NMO) pokrýva celý rad diagnóz s rozdielnou úrovňou postihnutia kostrových svalov a periférnych nervov, ktoré vedú k svalovej slabosti⁽²⁴⁾. Pretože Covid-19 je ochorenie postihujúce hlavne pľúca a dýchacie cesty, každý stav, ktorý je spojený s poruchou prehĺtania alebo dýchania, môže zhoršiť priebeh infekcie Covid-19. Asociácia britských neurológov (*Association of British Neurologists, European Reference Network EURO-NMD, others*) vypracovala usmernenia o vplyve Covid-19 na jednotlivé skupiny neuromuskulárnych ochorení⁽²⁾. Pacienti s vysokým rizikom závažného priebehu ochorenia Covid-19 sú tí, ktorí trpia slabosťou respiračných svalov (FVC < 60 %), slabou očisťovacou schopnosťou dýchacích ciest, neefektívnym kašľaním, na domácej neinvazívnej ventilácii, s poruchami prehĺtania alebo tí, ktorí sú na imunosupresívnej liečbe⁽¹⁷⁾.

Vo všeobecnosti sa neodporúča u pacientov s liečeným aktívnym základným ochorením prestať užívať chronickú liečbu. Riziko vzplanutia ochorenia je vysoké a presahuje riziko spojené s liečbou ochorenia Covid-19. Niektorí pacienti môžu dokonca potrebovať vyššie dávky kortikosteroidov počas akútnej infekcie. Taktiež pacienti s akútnou infekciou Covid-19 a myasteniou gravis (MG) by nemali vysadzovať imunosupresívnu liečbu. Pri pacientoch s MG treba zvažovať riziká a benefity aktuálne dostupnej liečby infekcie Covid-19 (hydroxychlorochín a azitromycín), ktoré môžu zhoršiť priebeh MG. Pacienti s Guillainovým-Barrého syndrómom (GBS) sú ohrození, ak vyžadujú umelú pľúcnu ventiláciu⁽²⁾. NMO patria do spektra zriedkavých ochorení, preto doteraz neexistujú konkrétne prípady, ktoré by opisovali priebeh ochorenia Covid-19 v tejto skupine pacientov, vieme len predpokladať možné komplikácie. Najúčinnjším preventívnym opatrením stále zostáva sociálna izolácia a dodržiavanie správnych hygienických zásad⁽¹⁷⁾.

Sclerosis multiplex a Covid-19

Sclerosis multiplex (SM) je chronické, zápalové a degeneratívne ochorenie CNS s aktivitou varíujúcou od benígnych, až po veľmi agresívne formy. V liečbe SM sa v súčasnosti akceptujú tzv. lieky modifikujúce ochorenie (DMT – z angl. *disease modifying therapy*). Ide najmä o preparáty interferónu beta, glatirameracetát, teriflunomid, dimetylfumarát, fingomolid, natalizumab a alemtuzumab, ktoré môžu ovplyvniť funkciu imunitného systému v zmysle zníženia obranyschopnosti proti niektorým infekciám (vírusovým a/alebo bakteriálnym). V súčasnosti nie sú známe presné informácie infekcie Covid-19 v asociácii s pacientmi s SM, ktorí sú liečení preparátmi DMT. V rámci opatrení proti šíriacej sa pandémie koronavírusu je však nevyhnutné, aby pacienti rešpektovali a dodržiavali odporúčané postupy všeobecnej ochrany a hygienických zásad. WHO aj Slovenský zväz sclerosis multiplex odporúčajú pacientom s SM v prevencii ochorenia Covid-19 obmedziť sociálne kontakty, zotrvať

v izolácii v domácom prostredí, dodržiavať základné hygienické pravidlá aj racionálny stravovací a pitný režim^(26,28). Eventuálna zmena liečby (prerušenie alebo oddialenie začatia liečby) aj plánovanie kontrolných ambulantných vyšetrení sú v plnej kompetencii ošetrojúceho neurológa. Prerušenie liečby SM prináša so sebou riziko zhoršenia príznakov, a preto by malo byť prísne individuálne posudzované. Je potrebné zohľadniť konkrétny typ lieku a jeho mechanizmus pôsobenia na imunitný systém, epidemiologickú situáciu a prostredie, z ktorého pacient pochádza, vek aj ďalšie komorbidity. V prípade náhleho zhoršenia stavu je plne indikované podávanie kortikosteroidnej liečby ataku SM, ktorá však svojím imunosupresívnym účinkom vedie k všeobecne zvýšenému riziku infekcie, a teda pravdepodobne aj Covid-19^(26,28).

Neurofibromatóza a Covid-19

Neurofibromatóza je geneticky podmienené neurokutánne ochorenie s autozómovo dominantnou dedičnosťou. Doposiaľ neboli publikované žiadne vedecké štúdie, ktoré by potvrdili zvýšené riziko rozvoja infekcie Covid-19 u pacientov s neurofibromatózou. U týchto pacientov nie je pozorovaná ani zvýšená náchylnosť na vírusové infekcie, preto sa dá predpokladať, že riziko rozvoja Covid-19 je rovnaké ako u ostatnej populácie⁽⁷⁾. V niektorých prípadoch však môžu byť pacienti s diagnózou NF1 vystavení zvýšenému riziku ochorenia Covid-19, a to vtedy, ak sa u nich vyskytujú komplikácie, ako sú respiračné problémy súvisiace s progresívnou skoliózou, alebo ich stav vyžaduje liečbu cytostatikami pri potvrdenom glióme zrakového nervu alebo inom type malignity súvisiacej s týmto ochorením⁽²²⁾.

Detská mozgová obrna a Covid-19

Detská mozgová obrna (DMO) je neurovývojové neprogresívne ochorenie postihujúce motorický vývoj dieťaťa, vzniklo na podklade prebehnutého a ukončeného prenatálneho, perinatálneho alebo postnatálneho inzultu pôsobiaceho na vyvíjajúci sa mozog. K častým komorbídnym ochoreniam patrí epilepsia, mentálna retardácia a sekundárne muskuloskeletálne problémy⁽²⁰⁾. Pacienti, u ktorých sú prítomné symptómy ovplyvňujúce schopnosť prehĺtať a dýchať, sú riziková pre ochorenie Covid-19. Taktiež rizikovým faktorom je epilepsia a jej liečba, ktorá môže interagovať s liekmi súčasne používanými na liečbu Covid-19. Ako ani pri doteraz opísaných chorobných jednotkách, nestretli sme sa v literatúre s konkrétnymi prípadmi opisujúcimi priebeh ochorenia Covid-19 u pacientov s DMO. Dá sa však predpokladať, že títo pacienti budú vyžadovať špeciálnu starostlivosť⁽¹⁰⁾.

Záver

V súčasnosti je známych niekoľko ľudských koronavírusov, z ktorých väčšina spôsobuje len mierne respiračné symptómy. Epidemiologické štúdie z posledných rokov však demonštrujú závažné, až devastujúce dôsledky niektorých koronavírusov na ľudskú populáciu, čoho dôkazom je aj prebiehajúca celosvetová pandémia novým koronavírusom SARS-CoV-2. V článku prezentujeme syntézu aktuálnych poznatkov o potenciálnych neurotrofných kapacitách HCoV, ktoré sa môžu manifestovať širokým spektrom neurologických symptómov a ochorení.

- Nový koronavírus SARS-CoV-2 z čeľade *Coronaviridae* patrí medzi ľudské patogénne koronavírusy (HCoV).

- Vstup vírusu SARS-CoV do CNS by mohol byť sprostredkovaný hematogénnou cestou alebo retrográdnym axonálnym transportom prostredníctvom niektorých kraniálnych nervov ako *nervus olfactorius*, *nervus trigeminus*, *nervus vagus*, *nervus glossopharyngeus* alebo periférnymi nervami.
- Neurologické symptómy u pacientov infikovaných Covid-19 sa rozdeľujú do troch hlavných kategórií: (1) postihnutie centrálného nervového systému (CNS) – bolesť hlavy, vertigo, alterácia vedomia, ataxia, akútne cerebrovaskulárne ochorenie a epilepsia, (2) postihnutie periférneho nervového systému (PNS) – hypogeuzia (zníženie pocitu chuti), hyposmia (zníženie pocitu čuchu), anosmia (strata pocitu čuchu) a neuralgia, (3) postihnutie kostrového svalstva – myalgie, rabdomyolýza.
- Závažné systémové a respiračné poškodenie v dôsledku SARS-CoV2 môže sťažovať detekciu mnohých neurologických symptómov u infikovaných pacientov.
- Samotná epilepsia nezvyšuje riziko nákazy ani nezhoršuje priebeh ochorenia SARS-CoV-2. Pacienti s epilepsiou, ktorí majú iné pridružené ochorenia alebo sú nastavení na imuno-modulačnú terapiu (ACTH, kortikosteroidy či inú imunoterapiu), sú ohrození ťažším priebehom vírusovej infekcie.
- Epileptické záchvaty nie sú typickým prejavom infekcie Covid-19, pri závažnom priebehu infekcie však môže dôjsť k multiorgánovému poškodeniu vrátane CNS a záchvaty sa môžu objaviť aj u pacientov bez epilepsie.
- U pacientov s epilepsiou boli zaznamenané klinicky významné liekové interakcie medzi antiepileptickou medikáciou a liečbou používanou pri infekcii Covid-19.
- Pacienti s chronickými neurologickými ochoreniami v prevencii infekcie Covid-19 by mali obmedziť sociálne kontakty, zotrvať v izolácii v domácom prostredí, dodržiavať základné hygienické pravidlá aj racionálny stravovací a pitný režim, prípadné zmeny liečby sú v plnej kompetencii ošetrojúceho neurológa. Odporúča sa pokračovať v chronickej liečbe.
- Pacienti s DMO, u ktorých sú prítomné symptómy ovplyvňujúce schopnosť prehĺtať a dýchať, sú rizikovými pre ochorenie Covid-19, rizikovým faktorom je u nich aj epilepsia a jej liečba, ktorá môže interagovať s liekmi súčasne používanými na liečbu Covid-19.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Marek Pršo
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: prso.marek@gmail.com

Literatúra

1. ARBOUR N., DAY R., NEWCOMBE J., TALBOT P. J. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*, 74, 2000, p. 8913-8921.
2. Association of British Neurologists Guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Prepared by The ABN Executive in association with subspecialist Advisory groups. Version 5. [online]. Mar. 2020 [cit. 2020-04-02]. Dostupné na internete: [https://www.ucl.ac.uk/centre-for-neuromuscular-diseases/sites/centre-for-neuromuscular-diseases/files/abn_neurology_covid-19_guidance_v5_26_3_20_0.pdf].
3. BAIG A.M., 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*, 11, 2020, p. 995-998.
4. BERGMANN C.C., LANE T.E., STOHLMAN S.A. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off. *Nat Rev Microbiol*, 4, 2006, p. 121-132.
5. BURKS J.S., DEVALD B.L., JANKOVSKY L.D., JANKOVSKY L.D., GERDES J.C. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science*, 209, 1980, p. 933-934.
6. DING Y.Q., HE L., ZHANG Q.L., HUANG Z., CHE X., HOU J., WANG H., SHEN H., QIU L., LI Z., GENG J., CAI J., HAN H., LI X., KANG W., WENG D., LIANG P., JIANG S. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*, 203, 2004, p. 622-630.
7. Global Network of Neurofibromatosis Patient Organisations. COVID-19 in neurofibromatosis patients [online]. 2020 [cit. 2020-04-02]. Dostupné na internete: [https://www.nf-patients.eu/covid-19-in-nf-patients/].
8. HLAVATÁ A., RYBÁROVÁ A., KOŠTÁLOVÁ L., HOLOBRADÁ M., HRICÁKOVÁ J., SYKORA P., ELÍŽOVÁ I., GERINEC A., KOŠNÁROVÁ E., KOKAVEC M., JAKUBÍKOVÁ J., ZÁVODNÁ M., HUSÁKOVÁ K., ČIŽMÁR A., HAVIAR D., ĎUROVČÍKOVÁ D., ZATKOVÁ A., ILENČÍKOVÁ D., KOVÁCS L. Dlhodobé komplexné sledovanie detí s neurofibromatózou v detskom veku. *Pediatrica pre prax* 2009, 10 (2), s. 75-80.
9. HUNG E.C.W., CHIM S.S.C., CHAN P. K.S., CHAN P. K.S., TONG Y.K., NG EK.O., CHIU R.W.K., LEUNG CH.B., SUNG J.J.Y., TAM J.S., LO Y. M.D. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem*, 49, 2003, p. 2108-2109.
10. Information About COVID-19 for Cerebral Palsy Patients. BioNews Services, LLC [online]. 2020 [cit. 2020-04-03]. Dostupné na internete: [https://cerebralpalsynestoday.com/information-about-covid-19-for-cerebral-palsy-patients/].
11. JACOMY H., TALBOT P. J. Vacuolating encephalitis in mice infected by human coronavirus OC43. *Virology*, 315, 2003, p. 20-33.
12. JIN M., TONG Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis*, 26(7), 2020, doi : 10.3201/eid2607.200445.
13. LAU K.K., YU W.C., CHU C.M., Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*, 10, 2004, p. 342-344.
14. LI Y., LI H., FAN R., WEN B., ZHANG J., CAO X., WANG C., SONG Z., LI S., LI X., LV X., QU X., HUANG R., LIU W. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology*, 59, 2016, p. 163-169.
15. LI Y.CH., BAI W.Z., HASHIKAWA T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*, 2020, doi: 10.1002/jmv.25728.
16. MAO L., WANG M., CHEN S., HE Q., CHANG J., HONG C., ZHOU Y., WANG D., LI Y., JIN H., HU B. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv*, 2020, doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500.
17. MAXWELL D. Covid-19 and people with neuromuscular disorders: World Muscle Society position and advice. [online]. Mar. 2020 [cit. 2020-04-02]. Dostupné na internete: [https://www.worldmusclesociety.org/files/COVID19/WMS%20Covid-19%20advice%2028-03-2020%201800.pdf].
18. 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*, 82 (15), 2008, p. 7264-7275.
19. OBSORNE SHAFER P., GRETSCH J. Concerns about COVID-19 (Coronavirus) and epilepsy. [online]. Apr. 2020, Epilepsy Foundation. Dostupné na internete: [https://www.epilepsy.com/article/2020/3/concerns-about-covid-19-coronavirus-and-epilepsy].
20. OKÁLOVÁ K. Detská mozgová obrna. *Pediatrica pre prax*, 4, 2008, s. 233-234.
21. PERLMAN S., EVANS G., AFIFI A. Effect of olfactory-bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse-brain. *J Exp Med*, 172, 1990, p. 1127-1132.
22. PETRÁK B., PLEVOVÁ P., NOVOTNÝ J., FORETOVÁ L. Neurofibromatosis von Recklinghausen. *Klin Onkol*, 22, 2009, s. 38-44.
23. RUSSO E., IANNONE L. Clinically relevant Drug-Drug interaction between AEDs and medications used in the treatment of COVID-19 patients. 2020, doi: https://www.covid19-druginteractions.org/.

24. ŠPALEK P. Neuromuskulárne ochorenia – súčasné možnosti diagnostiky a aktuálne trendy v liečbe. *Interná med*, 13, 2013, s. 35-42.
25. ST-JEAN J.R., JACOMY H., DESFORGES M., VABRET A., FREYMUTH F., TALBOT T.J. Human respiratory coronavirus OC43: genetic stability and neuroinvasion. *J Virol*, 78, 2004, p. 8824-8834.
26. SZILASIOVA L. Odporúčanie pre pacientov s roztrúsenou sklerózou v súvislosti s pandémiou koronavírusu [online]. Marec 2020 [cit. 2020-04-04]. Dostupné na internete: [<https://berlina.sk/SK/bin/Pacienti-so-Sklerozou-Multiplex-a-COVID-19.pdf>].
27. TALAN J. COVID-19 : Neurologists in Italy to colleagues in US : Look for poorly-defined neurologic conditions in patients with the coronavirus. *Neurology Today* [online], 2020 [cit. 2020-04-01]. Dostupné na internete [<https://journals.lww.com/neurotodayonline/blog/breakingnews/pages/post.aspx?PostID=920>].
28. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public [online]. 2020 [cit. 2020-04-04]. Dostupné na internete: [<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>].
29. WRAPP D., WANG N., CORBETT K.S., GOLDSMITH J.A., HSIEH C.L., ABIONA O., GRAHAM B.S., MCLELLAN J.S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367 (6483), 2020, doi: 10.1126/science.abb2507.
30. XU J., ZHONG S., LIU J., LI L., LI Y., WU X., LI Z., DENG P., ZHANG J., ZHONG N., DING Y., JIANG Y. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis*, 41, 2005, p. 1089-1096.
31. YEH E.A., COLLINS A., COHEN M.E., DUFFNER P. K., FADEN H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*, 113, 2004, e73-e76.