

Laporan Kasus

Ensefalopati Pada Covid-19 Dengan Manifestasi Gangguan Neurobehavior

Neurobehavioral Changes As Manifestations Of Covid-19-Associated Encephalopathy

Rocksy Fransisca V Situmeang¹, Reza Stevano², Evlyne E Suryawijaya^{1,2}

¹Departemen Neurologi Siloam Hospitals Lippo Village, Tangerang, Banten

²Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan, Tangerang, Banten

Korespondensi ditujukan kepada Rocksy Fransisca V Situmeang; rocksyfvs@gmail.com

Editor Akademik: dr. Maula Nuruddin Gaharu, Sp.S

Hak Cipta © 2022 Rocksy Fransisca V Situmeang dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

The neurological manifestations of COVID-19 are various. We reported a case of COVID-19-associated encephalopathy with manifestations of behavioral and cognitive changes, seizures, and altered consciousness, in a 47-year-old male previously diagnosed with COVID-19 two weeks prior. Upon physical examination, the patient was found to be agitated and disoriented. The neurological exam revealed no focal neurological deficits. Laboratory tests and a non-contrast head CT revealed normal results, while the nasopharyngeal polymerase chain reaction (PCR) was positive for SARS-CoV-2. Cerebrospinal fluid (CSF) studies were significant for elevated protein (0.54g/L) with a normal cell and glucose count. The CSF SARS-CoV-2 PCR was negative. The patient was treated with remdesivir, dexamethasone, heparin, antibiotics, and phenytoin and was admitted for 8 days with marked improvement. Three weeks later, tests for cognitive function were performed and showed mild deficits in attention and short-term memory. Encephalopathy in COVID-19 can manifest as altered consciousness, seizure, behavioral and cognitive changes. It can emerge even without the presence of known risk factors and occur after the initial acute phase of SARS-CoV-2 infection, which might be due to a persistent immune response as a result of the presence of trace amounts of the virus.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, encephalopathy, behavioral changes, immune response

ABSTRAK

Manifestasi neurologis pada COVID-19 luas dan bervariasi. Kami melaporkan kasus laki-laki usia 47 tahun dengan ensefalopati terkait COVID-19 yang memberi manifestasi gangguan neurobehavior, kejang, dan penurunan kesadaran dan telah terdiagnosis COVID-19 dua minggu sebelumnya. Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak gelisah dan mengalami disorientasi. Pada pemeriksaan neurologis tidak ditemukan defisit fokal. Hasil pemeriksaan laboratorium dan CT scan kepala nonkontras ditemukan dalam batas normal, dan hasil *polymerase chain reaction* (PCR) swab nasofaring positif. Hasil pungsi lumbal signifikan untuk peningkatan protein (0,54g/L) dengan jumlah sel dan gula normal dan hasil PCR pada cairan serebrospinal (CSS) SARS-CoV-2 negatif. Pasien mendapatkan terapi dengan remdesivir, dexamethasone, heparin, antibiotik, dan phenytoin dan dirawat selama 8 hari dengan perbaikan. Dilakukan evaluasi fungsi luhur tiga minggu pasca-awitan gejala, dan ditemukan penurunan fungsi atensi dan memori jangka pendek ringan. Manifestasi neurologis pada COVID-19 berupa penurunan kesadaran, kejang, gangguan perilaku, serta gangguan fungsi kognitif dapat muncul pada pasien tanpa faktor risiko jelas dan timbul pada periode setelah fase akut infeksi SARS-CoV-2, yang mungkin disebabkan oleh respons imun yang belum sepenuhnya berhenti akibat masih terdapatnya sejumlah kecil virus di dalam tubuh.

Kata Kunci: COVID-19, SARS-CoV-2, ensefalopati, gangguan perilaku, respon imun

1. Pendahuluan

Pada Juni 2021, Indonesia telah melaporkan lebih dari dua juta kasus kumulatif total COVID-19, dengan lebih dari 55 ribu kematian.^[1] Manifestasi neurologis pada COVID-19 dapat mencakup gejala-gejala ringan seperti anosmia, sakit kepala, baal dan kesemutan, serta rasa lelah (*fatigue*), sampai gejala-gejala yang berat seperti kejang, kelemahan anggota gerak, dan penurunan kesadaran.^[2] Dalam laporan kasus ini, kami menyajikan pasien dengan ensefalopati pada COVID-19 dengan manifestasi gangguan perilaku dan kognitif, disertai kejang dan penurunan kesadaran.

2. Kasus

Laki-laki, usia 47 tahun diantar oleh keluarganya ke IGD rumah sakit dengan keluhan perubahan perilaku dan bicara kacau sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit. Diawali dengan pasien ditemukan tertawa sendiri di kamar mandi sambil menggerakkan tangan-nya seperti sedang berenang dengan durasi sekitar 15 menit. Saat ditanya, pasien menjawab tidak nyambung, tidak mengenali orang disekitarnya, dan terlihat seperti kesurupan. Satu jam setelahnya, pasien dapat beraktivitas kembali seperti biasa. Sore harinya, pasien kembali melakukan gerakan-gerakan aneh, dan berbicara kacau. Ia juga tampak lemas dan kemudian hanya berbaring di tempat tidur saja, menolak makan dan minum, tidak terdapat keluhan sakit kepala, muntah, dan demam. Riwayat komorbid, seperti hipertensi, kencing manis, penyakit jantung, ginjal, dan stroke disangkal. Dua minggu sebelumnya, pasien terdiagnosis COVID-19 dengan gejala ringan dan melakukan isolasi mandiri. Pasien lalu dibawa ke IGD rumah sakit dan mengalami kejang berupa kaku seluruh tubuh selama lebih dari 5 menit.

Pada pemeriksaan fisik, didapatkan pasien gelisah dengan GCS E4M5V4 (disorientasi dan tidak dapat mengikuti perintah), laju nadi 110 x/menit, laju napas 22 x/menit, tekanan darah 110/70 mmHg, SpO₂ 100%, dan suhu 36,6°C. Tidak terdapat manifestasi dermatologis, tanda-tanda rangsang meningeal ataupun lateralisasi. Refleks fisiologis ditemukan dalam batas normal, refleks patologis negatif. Pada pemeriksaan laboratorium, didapatkan hasil normal pada sediaan darah tepi, elektrolit, kadar gula darah, fungsi ginjal, dan fungsi liver. Hasil pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) nasofaring ditemukan SARS-CoV-2 positif, dengan *cycle-threshold-value* 39,6. Pada CT scan toraks ditemukan konsolidasi dominan sentral sugestif bronkopneumonia. CT scan kepala nonkontras ditemukan dalam batas normal. Ditegaskan diagnosis kerja ensefalopati pada COVID-19, dengan diagnosis banding karena suspek ensefalitis viral inflamasi dan psikosis akut pasca COVID-19.

Pasien diobservasi di ruang perawatan intensif (ICU), dan mendapatkan terapi antivirus (remdesivir), antikoagulan (heparin), dexamethasone, antibiotik (levofloxacin, ceftriaxone, dan azithromycin) dan anti-epilepsi (phenytoin). Dilakukan pungsi lumbal, didapatkan hasil peningkatan protein (0,54g/L) dengan jumlah sel dan gula, dan rasio glukosa serum:CSS yang normal. Pemeriksaan PCR HSV-1, HSV-2, CMV, dan SARS-CoV-2 pada sampel cairan serebrospinal (CSS) ditemukan negatif, dan juga tidak ditemukan antibodi Anti-NMDA. Namun, perawatan hari pertama, pasien masih tampak gelisah, terdapat gerakan tidak terkontrol pada kedua tangan dan kaki berupa otomatisasi, dan kejang sebanyak dua kali.

Pada hari kedua, terdapat perbaikan kesadaran dan kejang tidak ada lagi. Ia mengaku tidak mengingat apa yang terjadi selama dua hari terakhir. Pasien diobservasi di ICU selama empat hari, dilanjutkan perawatan di ruangan, dan dipulangkan pada hari kedelapan (PCR nasofaring negatif). Tiga minggu kemudian dilakukan evaluasi fungsi luhur, didapatkan skor *Mini-Mental State Examination* (MMSE) 27 dan *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA) 28, dengan penurunan ringan pada atensi dan memori jangka pendek.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan laboratorium pasien

Jenis Pemeriksaan	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan
HEMATOLOGI			
Hitung darah rutin			
Hemoglobin	13,50	g/dL	13,20-17,30
Hematokrit	39,20	↓ %	40,0-52,0
Eritrosit	4,35	↓ 10 ⁶ /μL	4,40-5,90
Leukosit	6,06	10 ³ /μL	3,80-10,60
Trombosit	260	10 ³ /μL	150,0-440,0
Laju endap darah	12	mm/jam	0-15
Hitung jenis			
Basofil	0	%	0-1
Eosinofil	1	%	1-3
Neutrofil batang	2	%	2-6
Neutrofil segmen	66	%	50-70
Limfosit	23	%	25-40
Monosit	8	%	2-8
<i>Neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>	2,95		1-3
MCV	90,10	fL	80,00-100,00
MCH	31,00	pg	26,00-34,00
MCHC	34,40	g/dL	32,00-36,00
Prothrombin time			
Kontrol	10,90	detik	9,30-12,70
Pasien	10,80	detik	9,40-11,30
INR	1,04		
aPTT			
Kontrol	24,40	detik	21,30-28,90
Pasien	21,50	↓ detik	23,40-31,50
D-dimer	0,94	↑ μg/mL	0,0-0,3
BIOKIMIA			
SGOT	17	U/L	0-40
SGPT	9	U/L	0-41
Ureum	19,0	mg/dL	< 71,00
Kreatinin	0,84	mg/dL	0,50-1,30
eLFG	104,3	mL/menit/ 1,73m ²	> 60
Gula darah sewaktu	106,0	mg/dL	< 200
LDH	184	U/L	135-225
Natrium (Na ⁺)	135	mmol/L	137-145
Kalium (K ⁺)	3,9	mmol/L	3,6-5,0
Klorida (Cl ⁻)	100	mmol/L	98-107
DRUG MONITORING			
Amfetamin (urin)	Negatif		Negatif
Benzodiazepin (urin)	Negatif		Negatif
Kanabinoid (urin)	Negatif		Negatif
Opiat (urin)	Negatif		Negatif
Kokain (urin)	Negatif		Negatif
Metamfetamin (urin)	Negatif		Negatif
DIAGNOSTIK MOLEKULER			
PCR SARS CoV-2	Positif	*	Negatif
CT value Gen E	39,6	*	> 45
CT value Gen N2	42,7	*	> 45
IMUNOLOGI/SEROLOGI			
CRP	1	mg/L	0-6
Covid-19 Rapid Test			
Covid-19 IgG	Non reaktif		Nonreaktif
Covid-19 IgM	Reaktif	*	Nonreaktif

aPTT: *activated partial thromboplastin time*, Covid-19: *Coronavirus disease 2019*, CRP: *C-reactive protein*, CT: *cycle threshold*, eLFG: estimasi laju filtrasi glomerulus, INR: *internationalized normal ratio*, LDH: *lactate dehydrogenase*, MCH: *mean corpuscular hemoglobin*, MCHC: *mean corpuscular hemoglobin concentration*, MCV: *mean corpuscular volume*, PCR: *polymerase chain reaction*, SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SGOT: *serum glutamic oxaloacetic transaminase*, SGPT: *serum glutamic pyruvic transaminase*

Tabel 2. Hasil pemeriksaan analisa cairan serebrospinal (CSS) pasien

Jenis Pemeriksaan	Hasil	Satuan	Nilai Rujukan
KIMIA			
Gula Darah Sewaktu	150	mg/dL	< 200,00
ANALISIS CAIRAN OTAK			
Makroskopik			
Warna	Tidak berwarna		Tidak berwarna
Kejernihan	Jernih		Jernih
Gumpalan	Negatif		Negatif
Sedimen	Negatif		Negatif
Mikroskopik			
Jumlah sel	2		< 10
Hitung jenis			
PMN	0	%	
MN	100	%	
Nonne	Negatif		Negatif
Pandy	Positif		Negatif
Kimia			
Glukosa	106,4	↑ mg/dL	40,0-76,0
Rasio glukosa serum: CSS	70,93	%	
Klorida	120	mmol/L	115-130
Protein (kuantitatif)	0,54	↑ g/L	0,15-0,45
RT-PCR			
HSV1 dan HSV2	Negatif		
CMV	Negatif		
SARS CoV-2	Negatif		
Anti-NMDA	Negatif		

CMV: *cytomegalovirus*, CSS: cairan serebrospinal, HSV: *Herpes simplex virus*, MN: mononuklear, PMN: polimorfonuklear, PCR: *polymerase chain reaction*, RT: *real-time*, SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

3. Pembahasan

Ensefalopati umum terjadi pada pasien COVID-19, dilaporkan prevalensi delirium pada pasien COVID-19 berkisar antara 31,8% pada pasien rawat inap, hingga 55% pada pasien di ICU.^[3,4] Prevalensi ensefalopati lebih tinggi pada populasi lansia, derajat penyakit COVID-19 berat, dan pada komorbiditas seperti riwayat stroke, keganasan, diabetes, darah tinggi, penyakit ginjal kronik, serta gagal jantung.^[3] Manifestasi ensefalopati beragam dari agitasi, delirium, penurunan kesadaran, sampai kejang.^[5] Gejala psikotik, seperti gangguan isi pikir, perilaku dan halusinasi visual, juga dilaporkan dapat menyertai manifestasi dari delirium pada COVID-19.^[6]

Pasien ini bukan merupakan populasi yang berisiko tinggi untuk terjadinya ensefalopati, yaitu bukan merupakan usia lanjut, manifestasi COVID-19 nya ringan, dan tidak pernah dirawat di ICU.^[7] Gejala penurunan kesadaran, perubahan perilaku, dan kejang pada pasien muncul setelah fase akut infeksi SARS-CoV-2 yaitu 15 hari setelah terkonfirmasi positif COVID-19, di mana jumlah virus dalam tubuh pasien sudah rendah (*cycle threshold-value* 39,6). Meskipun tidak klasik, beberapa laporan kasus serupa dapat kita temukan. Noone dkk melaporkan seorang lelaki usia 49 tahun dengan perubahan perilaku, bicara kacau, halusinasi visual, biparesis inferior, serta penurunan kesadaran 2 minggu setelah diagnosis infeksi SARS-CoV-2. Pasien tidak memiliki gejala sugestif pneumonia viral, CT dan MRI kepala normal, dan terdapat peningkatan protein tanpa adanya RNA SARS-CoV-2 pada CSS.^[8] Pada studi deskriptif dari 16 pasien COVID-19 dengan delirium dan gejala psikotik, ditemukan waktu rerata awitan gejala adalah 2 minggu setelah munculnya gejala tipikal (batuk, sesak, demam, mialgia).^[9]

Patomekanisme dari ensefalopati pada penderita COVID-19 belum diketahui secara pasti, namun kemungkinan dihasilkan oleh interaksi multifaktorial. COVID-19 diduga menimbulkan gangguan neurologis melalui mekanisme direk, melalui serangan virus SARS-CoV-2 secara langsung terhadap sistem saraf pusat (SSP), atau secara tidak langsung, akibat respons sistemik terhadap

infeksi.^[10] SARS-CoV-2 menginfeksi SSP melalui rute hematogen dan rute neuronal retrograde.^[10,11] Pada dua penelitian oleh Varga dan Ackermann dkk, ditemukan tanda-tanda peradangan endotel disertai partikel virus intrasel pada jaringan paru-paru, jantung, ginjal, hati, dan usus halus, membuktikan bahwa SARS-CoV-2 dapat menginfeksi pembuluh darah secara langsung. Namun demikian, belum ditemukan bukti neuropatologis definitif atas proses tersebut.^[12,13] Dipostulasikan bahwa SARS-CoV-2 dapat menginfeksi sel endotel melalui reseptor enzim *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang hadir pada permukaan sel. Ekspresi ACE2 juga telah ditemukan pada jaringan parenkim otak, terdeteksi pada sel glia dan neuron, hingga berpotensi menjadi target direk dari serangan virus.^[11] Selain rute hematogen, SARS-CoV-2 juga diduga dapat menginfeksi SSP melalui rute retrograde neuronal. Mukosa olfaktori memiliki tingkat ekspresi reseptor ACE2 yang tinggi, hingga SARS-CoV-2 dapat masuk melalui bulbus olfaktorius, melewati lamina kribrosa, dan infiltrasi SSP.^[14] Namun demikian, studi-studi klinis menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 pada SSP sulit terjadi, diakibatkan minimnya reseptor ACE2 seluler dan *transmembrane serine protease TMPRSS2*, yang diekspresikan di sel-sel otak manusia, termasuk neuron, glia, mikroglia, dan endotel.^[15]

Mekanisme lain adalah secara tidak langsung, berupa respons inflamasi sistemik terhadap virus yang dikenal sebagai badai sitokin. Elevasi sitokin dan aktivasi mikroglia menyebabkan peningkatan *kynurenine*, asam kuinolinat, dan glutamat serta perubahan neurotransmitter, yang kemudian menyebabkan perubahan pada neurotransmisi, eksitotoksitas, dan *hypoxic injury*. Hal ini lah yang berkontribusi terhadap disfungsi neuronal dan munculnya gejala-gejala neuropsikiatri berdasarkan area Brodmann yang terkena.^[16] Beberapa pasien COVID-19 mengalami saturasi oksigen rendah (dibawah 80%) dan memiliki gejala-gejala hipoksik serebral, dikenal sebagai *happy hypoxia*. Kondisi kekurangan oksigen di otak yang tidak disadari ini dapat bertanggung jawab secara parsial terhadap kerusakan neurologis di otak, khususnya pada area yang sangat sensitif terhadap hipoksia seperti hipokampus, dan menimbulkan gejala-gejala gangguan kognitif serta perilaku.^[17] Dilaporkan juga bukti-bukti adanya inflamasi yang menembus sawar darah otak yang menyebabkan abnormalitas otak multipel, seperti lesi perdarahan intraserebral, dan hiperintensitas dan *microbleeds* di substansia alba pada pasien COVID-19 dengan gejala neurologis.^[18-20]

Pada pasien ini, tidak ditemukan adanya bukti-bukti infiltrasi direk SARS-CoV-2 di otak, sesuai dengan literatur yang menyatakan walaupun SARS-CoV-2 dapat menginvasi SSP secara langsung, bukti dari infeksi tersebut jarang ditemukan secara klinis, dan mayoritas bukti invasi SSP ditemukan melalui studi post-mortem.^[12,13] Studi lain menemukan bahwa dari 304 kasus COVID-19 dengan analisis CSS, hanya 6% memiliki hasil PCR positif untuk SARS-CoV-2, angka ini bahkan lebih kecil pada studi di Lyon, dimana hanya 2 dari 578 sampel CSS yang diperiksa positif untuk SARS-CoV-2.^[15,21] Pemeriksaan PCR SARS-CoV-2 di CSS memiliki keterbatasan, seperti adanya selisih waktu antara pengambilan sampel dan pemeriksaan yang dapat menurunkan sensitivitas pemeriksaan, seperti pada kasus ini. Jarak antara pengambilan CSS pada kasus ini, dengan pemeriksaan laboratorium di rumah sakit rujukan mencapai 4 jam. Namun demikian, kemungkinan *false negative* ini banyak diragukan oleh laporan-laporan lain, dimana jarang sekali ditemukan hasil positif walaupun tidak terdapat penundaan dalam hasil pemeriksaan.^[22]

Derajat COVID-19 pada kasus ini tidak berat, penanda inflamasi seperti laktat dehidrogenase (LDH), *C-reactive protein* (CRP), laju endap darah (LED), dan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) ditemukan dalam batas normal.^[23] Begitu pula dengan dugaan adanya hipoksia pada pasien ini tidak terbukti, saturasi oksigen selalu berada di atas 90%, tanpa adanya riwayat pemberian suplementasi oksigen aliran tinggi maupun penggunaan ventilator. Temuan peningkatan D-dimer pada pasien (0,94µg/mL) dapat menjadi faktor risiko munculnya trombus, termasuk

kemungkinan iskemia intrakranial, yang juga dapat berkontribusi terhadap ensefalopati pasien. Namun, hasil CT scan pada pasien ini menunjukkan tidak adanya infark, dan gejala pada pasien yang mereda dalam waktu cepat (2 hari) tidak mendukung dugaan trombotis intrakranial. Penjelasan terhadap kasus ini, kami menduga sebuah proses yang dimediasi sistem imun (autoimun) sebagai respon terhadap sejumlah kecil virus SARS-CoV-2 yang tersisa.^[24]

Pada penelitian Bellon terhadap spesimen CSS dari 31 pasien, ditemukan peningkatan jumlah sel hanya pada 3 pasien, sedangkan peningkatan protein ditemukan pada 12 pasien. Disosiasi sitoalbumin ini mengindikasikan adanya gangguan pada integritas sawar darah otak.^[22] Seluruh spesimen CSS yang diteliti memiliki hasil negatif terhadap SARS-CoV-2 RNA, namun 78% di antaranya menunjukkan adanya antibodi spesifik terhadap anti-SARS-CoV-2 di CSS. 16 dari 19 pasien yang diperiksa *oligoclonal band* IgG menunjukkan hasil positif.^[22] Kedua hal diatas memperkuat dugaan bahwa mungkin terjadi proses yang dimediasi oleh sistem imun (autoimun) sebagai akibat respons inflamasi terhadap infeksi SARS-CoV-2. Disosiasi sitoalbumin dapat ditemukan pada beberapa kelainan autoimun sistem saraf, seperti sindrom *Guillain Barre*, ensefalitis, meningitis, dan sklerosis multipel.^[25]

4. Kesimpulan

Ensefalopati pada COVID-19 memiliki gejala yang bervariasi, seperti penurunan kesadaran, kejang, gangguan perilaku dan fungsi kognitif, serta halusinasi. Ensefalopati ini dapat muncul pada pasien tanpa faktor risiko usia lanjut, derajat COVID-19 yang berat, riwayat perawatan di ICU yang lama, dan penggunaan obat-obatan sedatif. Penyebab dari ensefalopati pada COVID-19 dapat melalui mekanisme direk (serangan virus secara langsung di SSP) atau secara tidak langsung (akibat respons sistemik terhadap infeksi). Pada kasus ini, ensefalopati timbul setelah fase akut dari infeksi SARS-CoV-2, mungkin disebabkan oleh respons imun yang belum sepenuhnya berhenti akibat masih terdapatnya sejumlah kecil virus di dalam tubuh.

5. Daftar Pustaka

- [1] Komite Penanganan COVID-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional. Peta Sebaran COVID-19 [Internet]. 2021 [diunduh 7 Jul 2021]. Tersedia dari: <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
- [2] Situmeang RF V, Pangestu A, Sutanto A, Simanungkalit AD. Clinical Spectrum of Neurological Complaints in COVID-19: Experiences from COVID-19 Referral Hospital in Indonesia. In: The 15th International Conference of Alzheimer's & Parkinson's Diseases. 2021.
- [3] Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, dkk. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2221–30.
- [4] Pun BT, Badenes R, Calle GH La, Orun OM, Chen W, Raman R, dkk. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. 2020;9(January):239–50.
- [5] Rahman A, Niloofa R, De Zoysa IM, Cooray AD, Kariyawasam J, Seneviratne SL. Neurological manifestations in COVID-19: A narrative review. *SAGE Open Med*. 2020;8:205031212095792.
- [6] Situmeang RF, Pangestu A. Visual Hallucination In Delirium Associated Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): A Case Series. In: World Congress of Neurology 2021. 2021.
- [7] Han D, Wang C, Feng X, Wu J. Delirium During Recovery in Patients With Severe COVID-19: Two Case Reports. *Front Med*. 2020;7(October):1–5.
- [8] Noone R, Cabassa JA, Gardner L, Schwartz B, Alpert JE, Gabbay V. Letter to the Editor: New onset psychosis and mania following COVID-19 infection. Vol. 130, *Journal of Psychiatric Research*. 2020. p. 177–9.
- [9] Parra A, Juanes A, Losada CP, Álvarez-Sesmero S, Santana VD, Martí I, dkk. Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study. *Psychiatry Res*. 2020;291(May):22–5.
- [10] Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2020;16(11):636–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-020-0398-3>
- [11] Baig AM, 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.
- [12] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, dkk. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–8.
- [13] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, dkk. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–8.
- [14] Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, dkk. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681–7.
- [15] Placantonakis DG, Aguero-Rosenfeld M, Flaifel A, Colavito J, Inglima K, Zagzag D, dkk. SARS-CoV-2 Is Not Detected in the Cerebrospinal Fluid of Encephalopathic COVID-19 Patients. *Front Neurol*. 2020;11(December):1–7.
- [16] Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 Affects the Brain. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(6):682–3.
- [17] Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia.' *Science* (80-). 2020;368(6490):455–6.
- [18] Achar A, Ghosh C. COVID-19-Associated Neurological Disorders: The Potential Route of CNS Invasion and Blood-Brain Relevance. *Cells*. 2020;9(11).
- [19] Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterlé H, dkk. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. *Neurology*. 2020;95(13):e1868–82.
- [20] Lersy F, Benotmane I, Helms J, Collange O, Schenck M, Brisset J-C, dkk. Cerebrospinal fluid features in COVID-19 patients with neurologic manifestations: correlation with brain MRI findings in 58 patients. *J Infect Dis*. 2021;223(4):600–9.
- [21] Lewis A, Frontera J, Placantonakis DG, Lighter J, Galetta S, Balcer L, dkk. Cerebrospinal fluid in COVID-19: A systematic review of the literature. *J Neurol Sci*. 2021;421(117316).
- [22] Bellon M, Schwebelin C, Lambeng N, Cherpillod P, Vazquez J, Lalive PH, dkk. Cerebrospinal Fluid Features in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) Positive Patients. *Clin Infect Dis*. 2020;2(Xx Xxxx):1–4.
- [23] Mahat RK, Panda S, Rathore V, Swain S. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis Roshan. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2021;July-Sept(11):100727.
- [24] Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses Yeshun. *Brain Behav Immun*. 2020;87(January):18–22.
- [25] Brooks JA, McCudden C, Breiner A, Bourque PR. Causes of albuminocytological dissociation and the impact of age-adjusted cerebrospinal fluid protein reference intervals: A retrospective chart review of 2627 samples collected at tertiary care centre. *BMJ Open*. 2019;9(2).