

# Manifestasi COVID-19 pada Neurologi

dr. Laily Irfana, Sp.S

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

[irfanalaily@gmail.com](mailto:irfanalaily@gmail.com)

## **Abstract**

*Since its appearance at the end of 2019 until now, COVID-19 has spread to all over the world including Indonesia, which is still battling the virus infection with numbers that have not decreased. In its journey, COVID-19 has manifested itself in various body systems, including the nerves. Many case reports and studies mentioned neurological clinical symptoms in COVID-19 patients, ranging from mild ones such as headaches, anosmia, to severe symptoms such as stroke, meningitis, to Guillain Barre Syndrome. This article discusses how SARS-CoV-2 can reach the nervous system, and what neurological manifestations can occur, sourced from various retrospective studies, reviews, and case reports.*

*Keywords: COVID-19, nervous system, neurology clinical symptoms*

## **Abstrak**

Sejak kemunculannya di akhir tahun 2019 hingga saat ini, COVID-19 sudah menyebar hingga ke penjuru dunia termasuk Indonesia, yang sampai sekarang masih berjuang melawan infeksi virus tersebut dengan angka yang tidak kunjung turun. Dalam perjalanannya COVID-19 ternyata memberikan manifestasi pada berbagai sistem tubuh, tak terkecuali saraf. Banyak laporan kasus dan penelitian di dunia menyebutkan adanya gejala klinis neurologis pada pasien COVID-19, mulai dari yang ringan seperti nyeri kepala, anosmia, hingga gejala berat semisal stroke, meningitis, hingga Guillain Barre Syndrom.

Artikel ini membahas bagaimana SARS-CoV-2 dapat mencapai sistem saraf, dan apa saja manifestasi neurologis yang dapat terjadi, bersumber dari berbagai studi retrospektif, review, maupun laporan kasus.

Kata kunci : COVID-19, manifestasi neurologi, gejala klinis neurologis

## **Pendahuluan**

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, merupakan ancaman kesehatan global. Sejak kemunculannya di akhir tahun 2019 hingga saat ini, COVID-19 sudah menyebar hingga ke penjuru dunia termasuk Indonesia, yang sampai sekarang masih berjuang melawan infeksi virus tersebut dengan angka yang tidak kunjung turun. Kondisi ini tentunya sangat melelahkan bagi tenaga medis, masyarakat, dan juga pemerintah yang mau tidak mau sangat berimbas pada banyak aspek termasuk ekonomi.

Dalam perjalanannya COVID-19 ini sangat “spesial”. Awalnya kita mengira bila manifestasinya adalah berupa infeksi seputar respirasi, ternyata mendekati 1 tahun pandemic ini berlangsung, semakin banyak manifestasi klinis baru yang bermunculan dari berbagai sistem tubuh, salah satunya saraf. Dari berbagai laporan kasus di seluruh dunia banyak sekali menyebutkan berbagai gejala klinis non respiratori. Sehingga COVID-19 pun disebut sebagai penyakit dengan “seribu wajah”. Pada sistem saraf manifestasi dari COVID-19 ini dilaporkan berupa gejala anosmia, stroke, meningitis, ensefalitis, hingga Guillain Barre Syndrome.

Pada review ini akan kita bahas satu persatu mengenai bagaimana virus tersebut bisa sampai ke otak hingga manifestasi neurologis apa saja yang terjadi, berdasarkan data dari berbagai studi, review, dan laporan kasus.

### **Mekanisme SARS-CoV-2 mencapai sistem saraf pusat**

COVID-19 memberikan banyak manifestasi pada berbagai sistem tubuh, demikian juga pada sistem saraf. Dilaporkan Pasien COVID-19 dengan berbagai kelainan gejala neurologis mulai dari sakit kepala hingga ensefalitis.

Berdasarkan analisis menyeluruh, mekanisme yang digunakan virus ini sehingga dapat masuk ke SSP adalah sebagai berikut<sup>1</sup>:

1. Infeksi langsung
2. Jalur sirkulasi darah
3. Jalur neuronal
4. Immune mediated injury
5. Hipoksia
6. Mekanisme lain

## **Penyebaran Langsung**

Penyebaran langsung dari COVID-19 dimungkinkan melalui Cribriform Plate. Salah satu mekanisme yang diusulkan adalah virus masuk ke jaringan otak melalui penyebaran dari *cribriform plate* yang dekat dengan bulbus olfaktorius. Hal ini yang menjelaskan munculnya gejala anosmia dan hiposmia pada pasien COVID-19 seperti dijelaskan oleh Mao dkk<sup>1</sup>.

## **Hematogen**

Seperti disebutkan sebelumnya, *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE-2) diidentifikasi sebagai reseptor fungsional untuk COVID-19, ekspresinya bervariasi, dan distribusi reseptor ACE2 di berbagai organ menentukan keparahan manifestasi klinis SARS-CoV-2. Reseptor ACE-2 diekspresikan pada jaringan glia, neuron, dan pembuluh darah otak, yang membuat mereka menjadi sasaran serangan virus tersebut. Peran sawar darah otak dalam mencegah masuknya virus masih harus dilakukan. Kasus lain melaporkan adanya virus di sel endotel saraf dan vaskular di jaringan frontal yang terdeteksi pada otopsi pasien terkonfirmasi COVID-19<sup>1</sup>.

Adanya virus dalam sirkulasi sistemik memungkinkan virus masuk ke sirkulasi otak, dimana pergerakan darah yang lambat di pembuluh mikro memungkinkan lonjakan interaksi protein virus dengan reseptor ACE2 kapiler endotel. Hal ini selanjutnya mengarah pada bertunasnya virus dari endotel kapiler. Kerusakan yang diakibatkan pada lapisan endotel mendukung masuknya virus ke dalam lingkungan otak di mana interaksi virus dengan reseptor ACE2 yang diekspresikan neuron dapat mengakibatkan kerusakan neuron tanpa inflamasi yang substansial. Pengikatan avid virus ke reseptor ACE2 juga bisa mengakibatkan kehancurannya melalui mekanisme yang tidak diketahui, lalu mengarah ke perdarahan di otak. Karena ACE2 adalah faktor pelindung vaskuler cardio-cerebral, sehingga kerusakannya dapat menyebabkan kebocoran virus di CNS.

## **Jalur neuronal**

Mekanisme lain yang dilalui virus neurotropik seperti Coronavirus sehingga dapat mencapai SSP secara transport anterograde dan retrograde dengan bantuan protein motorik kinesins dan dynein melalui ujung saraf sensorik dan motorik, terutama melalui aferen ujung saraf nervus vagus dari paru-paru<sup>2</sup>. Selain itu, SARS-CoV-2 juga dapat menyebabkan infeksi gastrointestinal dan dapat menyebar ke SSP melalui saraf enterik dan aferen simpatis. Apalagi seluler eksosom transportasi juga merupakan jalur sistemik SARS-CoV-2 diseminasi dan entri SSP berikutnya<sup>1</sup>.

## **Immune Mediated Injury To CNS**

Kerusakan yang diakibatkan SARS-CoV-2 pada sistem saraf pusat diduga disebabkan oleh lonjakan sitokin inflamasi (terutama Interleukin-6) yang disebut Cytokine Storm Syndrome (CSS), dengan cara yang sama seperti banyak virus neurotropik diasumsikan untuk menginduksi produksi IL-6 dari sel glial, menghasilkan CSS. Dalam studi in vitro, sel glial tampaknya menyebabkan peradangan kronis dan kerusakan otak dengan memproduksi sitokin pro inflamasi seperti IL-6, IL-2, IL-5, dan TNF $\alpha$ <sup>3</sup>. Infeksi SARS-CoV-2 pada SSP mengaktifkan sel CD4 + dari sistem kekebalan dan sel CD4 + selanjutnya menginduksi makrofag untuk mengeluarkan interleukin-6 (IL6) dengan memproduksi granulosit-makrofag faktor koloni-stimulasi. IL-6 adalah komponen utama dari cytokine storm syndrome (CSS) dan menyebabkan kegagalan banyak organ yang merupakan penyebab utama kematian di COVID-19. Ini lebih jauh didukung oleh data bahwa pengobatan dengan Tocilizumab (penghambat reseptor IL6) menghasilkan perbaikan pasien kritis COVID-19<sup>4</sup>.

## **Manifestasi Klinis Neurologis**

Li et al., melakukan analisis retrospektif, satu tempat, pasien COVID-19 dirawat di Rumah Sakit Union di Wuhan, Cina antara 16 Januari 2020 dan 29 Februari 2020. Dari 221 pasien yang diteliti, 11 pasien memiliki CVA iskemik, satu orang memiliki sentral trombosis sinus vena, dan satu orang mengalami stroke hemoragik. Gejala CVA biasanya muncul kemudian dalam perjalanan penyakit dan terjadi pada pasien yang lebih berat. Stroke terjadi pada pasien dengan usia yang lebih tua dan memiliki faktor risiko vaskular sebelumnya yang menjadi faktor komorbid seperti diabetes, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular. Studi laboratorium mengungkapkan

sel darah putih (WBC), neutrofil, protein C-reaktif (CRP), dan d-dimer disertai bukti keterlibatan multi organ berupa peningkatan enzim hati dan kelainan fungsi ginjal. Pemberian awal terapi antikoagulasi di antara pasien CVA iskemik ini menunjukkan manfaat<sup>5</sup>.

## **Ensefalitis**

Etiologi paling sering yang mendasari ensefalitis akut adalah infeksi virus seperti herpes simplex virus (HSV), virus Varicella zoster (VZV), cytomegalovirus(CMV), virus influenza (41), dan banyak virus pernapasan lainnya seperti virus korona pernapasan akut yang parah SARS-CoV dan MERS-CoV. Seperti disebutkan sebelumnya, SARS-CoV-2 juga dapat memiliki efek neurotropik karena banyak pasien COVID 19 datang dengan gejala neurologis selain gejala pernapasan umum<sup>6</sup>.

Poyiadji dkk. melaporkan kasus lain di mana seorang wanita usia 50-an dengan riwayat demam, batuk, dan status mentalnya berubah dan dia terdiagnosis dengan COVID-19 melalui swab. Analisis cairan serebrospinalnya negatif untuk bakteri, HSV tipe 1 dan 2, virus varicella zoster, dan virus West Nile. CT scan kepala tanpa kontras menunjukkan bilateral simetris hipoattenuasi talamus medial tanpa kelainan yang terlihat di CT angiogram dan CT venogram. Peningkatan cincin hemoragik lesi yang konsisten dengan ensefalitis nekrotikans akut terlihat di talami bilateral, lobus temporalis medial, dan sub-insular wilayah di MRI. Laporan kasus tersebut dapat mendukung gagasan potensial bahwa SARS-CoV-2 dapat menyebabkan ensefalitis<sup>1</sup>.

Manifestasi gejala yang parah pada pasien COVID-19 kemungkinan karena CSS. Profil sitokin ditandai dengan peningkatan IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, TNF, protein inflamasi makrofag  $1\alpha$ , granulosit faktor perangsang koloni, protein yang diinduksi interferon-gamma, dan protein kemo-atraktan monosit dikaitkan dengan tingkat keparahan COVID 19 (43). Dalam uji klinis, pemblokiran reseptor interleukin-1 (IL-1R) dengan anakinra (44) dan pemblokiran Reseptor interleukin-6 (IL-6R) dengan tocilizumab (23) menghasilkan peningkatan signifikan pada pasien COVID-19, yang menunjukkan bahwa kerusakan terkait SARS-CoV-2 disebabkan oleh sitokin<sup>1</sup>.

### **Anosmia**

Anosmia adalah hilangnya indera penciuman sedangkan hiposmia adalah berkurangnya kemampuan mencium atau membau. Presentasi neurologis paling umum COVID-19 adalah anosmia dan hiposmia, dan faktanya ini bisa menjadi satu-satunya gejala yang muncul pada banyak pasien dengan gejala ringan. Sebagaimana dibuktikan dari laporan kasus di mana pasien datang dengan gejala anosmia *isolated* onset mendadak tanpa gejala lain dari COVID-19 setelah dilakukan tes terkonfirmasi positif COVID-19. Eliezer dkk juga melaporkan kasus di mana seorang wanita berusia 40-an dengan hiposmia dengan riwayat batuk kering bersama dengan sakit kepala dan kelelahan umum beberapa hari sebelum presentasi. Pasien menjalani pengujian SARS-CoV-2 sejak dia masuk kontak dengan suaminya yang diduga mengidap COVID-19 dan dia terbukti positif<sup>1</sup>.

Sebuah studi retrospektif menyimpulkan bahwa 47% (54 dari 114) dari 19 pasien COVID melaporkan anosmia. Anosmia mulai 4,4 ( $\pm$  1,9 [1-8]) hari setelah timbulnya infeksi dan rata-rata durasi anosmia adalah 8,9 ( $\pm$  6,3 [1-21]) hari (29). Demikian pula, Lechien dkk. menemukan bahwa meskipun paling lazim gejala COVID-19 adalah batuk, mialgia, dan

demam, disfungsi penciuman dan pengecapan ditemukan di 85,6 dan 88% pasien, masing-masing dengan hubungan yang signifikan antara dua gangguan ( $p < 0,001$ ). Pada 11,8% pasien, gejala penciuman muncul sebelum gejala lainnya. Disfungsi pembauan dan pengecapan lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan laki-laki ( $p < 0,0001$ ) yang menunjukkan predisposisi jenis kelamin<sup>7</sup>.

Anosmia adalah manifestasi neurologis yang paling umum SARS-CoV-2, secara mencolok ditemukan sebagian besar pada pasien di awal usia 20-an, asimtomatik dan pasien sehat. Meninjau literatur, kita dapat menyimpulkan bahwa setiap pasien dengan anosmia *isolated* harus diskriminasi untuk SARS-CoV-2, terutama pada pandemi ini<sup>1</sup>.

### **Meningitis Viral**

Meningitis adalah peradangan pada selaput otak dan sumsum tulang belakang. Kasus terkait SARS-CoV-2 dengan manifestasi meningitis / ensefalitis telah dilaporkan di Jepang, dimana pasien muda dengan tingkat kesadaran yang berubah dan satu episode kejang. Pasien mengalami kekakuan leher dan pada pemeriksaan darahnya terlihat peningkatan jumlah sel darah putih dan peningkatan CRP. CT scan kepala tidak menunjukkan edema otak, tetapi CT dada menunjukkan ground glass opasitas kecil di lobus kanan atas dan inferior bilateral lobus. Antibodi anti-HSV-1 dan varisela-zoster IgM tidak terdeteksi dalam sampel serum. MRI yang dilakukan kemudian menunjukkan ventrikulitis lateral kanan dan ensefalitis pada lobus mesial kanan dan hipokampus. MRI juga menunjukkan sinusitis pan-paranasal. Tes RT-PCR untuk SARS-CoV-2 mendeteksi SARS-CoV-2 RNA dalam CSF tetapi tidak diusap nasofaring. Dia sudah mulai pada Laninamivir dan agen antipiretik untuk sakit kepala, demam, dan kelelahan sembilan hari sebelum masuk. Sinar dada dan darahnya tes normal 5 hari sebelum masuk.

Dari kasus ini:

- 1) SARS-CoV-2 bersifat neuroinvasif.
- 2) Kami tidak dapat mengecualikan infeksi SARS-CoV-2 meskipun infeksi RT-PCR untuk SARS-CoV-2 negatif pada pasien spesimen nasofaring.
- 3) SARS-CoV telah terdeteksi di otak pada otopsi oleh RT-PCR real time dengan sinyal kuat di Hippocampus dan pada pasien ini juga ditemukan peradangan di hipokampus, ini memperkuat fakta bahwa SARS-CoV dan SARS-CoV-2 berbagi ACE2 sebagai reseptor fungsional<sup>1</sup>.

## **Post-Infectious Acute Disseminated Encephalomyelitis / Post-Infectious Brainstem Encephalitis**

Human corona virus (HCoV-OC43) menyebabkan infeksi pernapasan ringan hingga berat, seperti MERS-CoV, dapat menyebabkan manifestasi neurologis yang parah seperti *Post-Infectious Acute Disseminated Encephalomyelitis* dan *Post-Infectious Brainstem Encephalitis* karena potensi sifat neurotropiknya. SARS-CoV-2, bisa juga mengakibatkan manifestasi tersebut, terutama pada pasien dengan penyakit autoimun seperti multiple sclerosis, myasthenia gravis, dan sarkoidosis. Namun hal ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut<sup>8</sup>.

### **Guillain Barre Syndrome<sup>9,10</sup>**

Sindrom Guillain-Barré menyebabkan kerusakan yang dimediasi oleh imun saraf tepi yang biasanya terjadi setelah infeksi gastrointestinal atau penyakit pernapasan. Infeksi anteseden yang paling umum adalah *Campylobacter jejuni*, virus Zika, dan virus influenza. Gangguan neuromuskuler telah dilaporkan dengan SARSCoV oleh Tsai et al dan manifestasi neurologis serupa seperti ensefalitis Bickerstaff yang tumpang tindih dengan GBS juga terlihat dengan MERS-CoV.

Sebuah varian dari GBS, yaitu Sindrom Miller Fisher juga dilaporkan terkait dengan infeksi SARSCoV-2. Laki-laki berusia 50 tahun dengan riwayat 5 hari demam, batuk, malaise, sakit kepala, nyeri punggung bawah, dan perubahan sensasi penciuman dan rasa disajikan dengan onset baru penglihatan ganda, mati rasa perioral, dan ataksia. Saat diperiksa, didapatkan internuklear oftalmoparesis dan kelemahan okulomotorik kanan. Pasien dinyatakan positif antibodi GD1b-IgG. Reaksi balik-transkriptase PCR yang dilakukan pada usap orofaring positif untuk SARS-CoV-2. Analisis cairan serebrospinal, CT scan kepala, dan rontgen dada normal. Pasien didiagnosis mengalami sindrom Miller Fisher dan diobati dengan imunoglobulin intravena<sup>11</sup>.

Pasien lain dengan diplopia 3 hari setelah mengalami diare, demam, dan ageusia. Pemeriksaan visual menunjukkan ketajaman visual bilateral 20/25 dan kelumpuhan abducens bilateral. Swab orofaring PCR positif untuk SARS-CoV-2. Analisis cairan cerebrospinal, CT scan kepala, dan thorax X-ray normal. Pasien ini menderita polyneuritis cranialis. Dan diobati dengan acetaminophen<sup>11</sup>.

Semua laporan ini menunjukkan bahwa GBS dapat terkait dengan infeksi SARS-CoV-2. Dokter harus sangat waspada dan menggunakan APD yang tepat saat menangani kasus seperti

itu. Dengan semakin banyaknya kasus dilaporkan diharapkan ke depannya asosiasi antara SARS-CoV dengan GBS dapat lebih dipahami.

### **Acute Cerebrovascular Disease<sup>12</sup>**

Salah satu dari banyak manifestasi neurologis yang terkait dengan COVID-19, terutama pada mereka yang menderita bentuk parah penyakit, adalah penyakit serebrovaskular akut. Beberapa pasien COVID-19 telah menunjukkan manifestasi neurologis yang luas termasuk stroke. Stroke iskemik akut, perdarahan intraserebral, dan trombosis sinus vena serebral telah dilaporkan pada pasien dengan COVID-19<sup>13</sup>. Mao dkk Menyimpulkan bahwa 5,7% pasien dengan COVID-19 parah berkembang menjadi penyakit serebrovaskular akut dan biasanya muncul sebagai stroke, dengan stroke iskemik lebih umum daripada stroke hemoragik<sup>6</sup>. Infeksi SARS-CoV-2 berhubungan dengan hiperkoagulabilitas yang disebut "Sepsis Induced Coagulopathy (SIC)" dan penipisan angiotensin converting enzim 2 (ACE2) menghasilkan kerusakan jaringan termasuk stroke. Fakta bahwa profilaksis trombolitik di antara pasien ICU yang sakit kritis mengurangi komplikasi trombotik dengan hasil yang lebih baik<sup>14</sup>.

Koagulopati terkait COVID-19 semakin dikenal sebagai akibat dari infeksi akut dan kemungkinan besar disebabkan oleh peradangan, termasuk CSS. Internalisasi SARS-CoV-2 adalah dimediasi oleh pengikatan lonjakan glikoprotein virus ke enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) pada membran sel. ACE2 diekspresikan di beberapa jaringan termasuk sel alveolar paru, jaringan gastrointestinal, dan otak<sup>14</sup>.

Seperti yang dijelaskan sebelumnya, pengikatan SARS-CoV-2 dengan ACE2 (faktor vaskular cardio-cerebro) merusak ACE2 dan dapat menyebabkan stroke. Apalagi, terkait *cytokine storm syndrome*, infeksi SARS-CoV-2 juga berpotensi menjadi penyebab neuronal kerusakan dan stroke<sup>12</sup>.

### **Kesimpulan**

Dari ulasan di atas dapat kita lihat bahwa COVID-19 dapat memberikan gejala yang beragam pada sistem saraf. Mulai dari yang ringan seperti anosmia, hingga gejala yang berat seperti stroke, meningitis, ensefalitis. Ketika menjumpai keluhan seperti anosmia jangan lupa untuk melakukan skrining berupa pemeriksaan swab PCR, sehingga dapat memutus rantai penularan. Demikian juga saat kita merawat pasien dengan stroke, meningitis dan kasus lain, kita juga berpikir ke arah COVID. Hal ini juga menjadi perhatian kepada kita dalam melaksanakan tugas sebagai tenaga kesehatan untuk selalu menggunakan APD sesuai levelnya. Selama pandemi ini



belum berakhir, masih memungkinkan adanya manifestasi klinis neurologis lainnya. Hal ini tentunya membutuhkan studi lebih lanjut.

### Daftar Pustaka

1. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Frontiers in Neurology*. (2020). doi: 10.3389/fneur.2020.00518
2. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. (2020) 92:552–5. doi: 10.1002/jmv.25728
3. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci*. (2018) 12:386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386
4. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. (2020) 105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
5. Sheraton M, Deo N, Kashyap R, et al. A Review of Neurological Complications of COVID-19. 2020
6. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. (2020). e201127. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
7. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect*. (2020). doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.006.
8. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*. (2020) 94:809–10.
9. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci*. (2020). doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062
10. 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) 19:383–4.
11. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, Pedro-Murillo ES, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. (2020).
12. 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 Chemical Neuroscience*, 2020. Divani AA, Andalib S, Napoli MD, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. Vol. 29, No. 8 (August), 2020: 104941
13. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Res*. (2020) 11:322-5
14. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID19*. *Revr Neurol*. (2020)