

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**REZUMATUL TEZEI DOCTORALE**

*Manifestări neurologice în infecția cu*

*SARS-CoV-2*

**Conducător de doctorat :  
PROF. UNIV. DR. HRISTEA ADRIANA**

**Student-doctorand:  
FLOREA (căs. HANGANU) ANDREEA RALUCA**

**2024**

## Cuprins

Lista lucrărilor publicate .....	3
Abrevieri și simboluri.....	4
INTRODUCERE .....	7
<b>I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....</b>	<b>10</b>
<b>1. COVID-19: o boală cu manifestări clinice diverse .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1. Etiopatogenia bolii.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2. Manifestările clinice .....</b>	<b>13</b>
1.2.1. Afectarea aparatului respirator.....	13
1.2.2. Afectarea altor organe țintă .....	17
<b>2. Manifestările neurologice.....</b>	<b>22</b>
<b>2.1. Patogenia afectării neurologice .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2. Afectarea sistemului nervos central.....</b>	<b>26</b>
<b>2.3. Afectarea sistemului nervos periferic .....</b>	<b>31</b>
<b>II. CONTRIBUȚII PERSONALE LA STUDIUL AFECTĂRII NEUROLOGICE ÎN COVID-19.....</b>	<b>33</b>
<b>3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....</b>	<b>33</b>
<b>4. Metodologia generală a cercetării.....</b>	<b>35</b>
<b>4.1. Conceptualizare .....</b>	<b>35</b>
<b>4.2. Colectarea datelor.....</b>	<b>35</b>
<b>4.3. Definiții .....</b>	<b>35</b>
<b>4.4. Analiza statistică .....</b>	<b>36</b>
<b>5. Afectarea sistemului nervos central și periferic într-o cohortă de pacienți spitalizați cu COVID-19.....</b>	<b>37</b>
<b>5.1. Obiective specifice și populația studiată în cadrul studiului 1 .....</b>	<b>37</b>
<b>5.2. Materiale și metodă .....</b>	<b>37</b>
<b>5.3. Rezultatele studiului 1 .....</b>	<b>39</b>
5.3.1. Caracteristicile de bază ale pacienților cu COVID-19 și simptome neurologice... 39	
5.3.2. Manifestările sistemului nervos central și periferic asociate cu COVID-19 (obiectiv 1).....	42
5.3.3. Factorii independenți de risc asociați cu afectarea sistemului nervos central sau periferic (obiectiv 2). .....	46

5.3.4. <i>Mortalitatea intraspitalicească la pacienții cu manifestări neurologice asociate cu COVID-19 (obiectiv 3).</i> .....	52
<b>5.4. Discuțiile studiului 1</b> .....	<b>57</b>
<b>6. Manifestări ale sistemului nervos central la pacienții spitalizați cu forme severe de COVID-19</b> .....	<b>64</b>
<b>6.1. Obiective specifice și populația studiată în cadrul studiului 2</b> .....	<b>64</b>
<b>6.2. Materiale și metodă</b> .....	<b>64</b>
<b>6.3. Rezultatele studiului 2</b> .....	<b>66</b>
6.3.1. <i>Caracteristicile de bază ale pacienților</i> .....	66
6.3.2. <i>Descrierea manifestărilor sistemului nervos central</i> .....	67
6.3.3. <i>Factorii asociați cu afectarea sistemului nervos central (obiectiv 1)</i> .....	68
6.3.4. <i>Identificarea factorilor de risc asociați cu mortalitatea în timpul spitalizării și evaluarea impactului afectării sistemului nervos central asupra acesteia (obiectiv 2)</i> ....	74
<b>6.4. Discuțiile studiului 2</b> .....	<b>80</b>
<b>7. Afectarea sistemului nervos periferic la pacienții cu COVID-19. Review sistematic de literatură.</b> .....	<b>85</b>
<b>7.1. Introducere</b> .....	<b>85</b>
<b>7.2. Materiale și metodă</b> .....	<b>86</b>
7.2.1. <i>Conceptualizarea studiului și metoda</i> .....	86
7.2.2. <i>Criteriile de eligibilitate a studiilor și extragerea datelor</i> .....	86
7.2.3. <i>Analiza statistică</i> .....	88
<b>7.3. Rezultatele studiului 3</b> .....	<b>89</b>
<b>7.4. Discuțiile studiului 3.</b> .....	<b>104</b>
7.4.1. <i>Mecanismele afectării neurologice în infecția cu SARS-CoV-2</i> .....	104
7.4.2. <i>Afectarea sistemului nervos periferic în infecția cu SARS-CoV-2</i> .....	106
7.4.3. <i>Afectarea nervilor cranieni în infecția cu SARS-CoV-2</i> .....	108
<b>7.5. Concluzii</b> .....	<b>110</b>
<b>8. Concluzii și contribuții personale</b> .....	<b>111</b>
<b>Contribuții personale</b> .....	<b>113</b>
<b>Bibliografie</b> .....	<b>115</b>
<b>Anexa 1. Articole incluse în sinteza calitativă parte componentă a capitolului 7</b> .....	<b>189</b>

## Lista lucrărilor publicate

**Studiul 1:** *The outcome and risk factors associated with central and peripheral nervous system involvement in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective cohort study;*

Autori: **Andreea Raluca Hanganu**, Cristian-Mihail Niculae, Adriana Octaviana Dulămea, Emanuel Moisă, Rareș Constantin, Georgiana Neagu, Adriana Hristea

Frontiers in Neurology, Volume 14 – 2023, secțiunea Neuroinfectious diseases; 11 ianuarie 2024, <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1338593> **IF 2,7**

Acest studiu se regăsește în **Capitolul 5, paginile 37-64.**

**Studiul 2 (Capitolul 6):** *Independent risk factors and mortality implications of de novo central nervous system involvement in patients hospitalized with severe COVID-19: a retrospective cohort study;*

Autori: **Andreea Raluca Hanganu**, Adriana Octaviana Dulămea, Cristian Mihail Niculae, Emanuel Moisă, Adriana Hristea

Journal of Clinical Medicine, Volume 13, Issue 13, doi: 10.3390/jcm13133948, 5 iulie 2024, **IF 3,0**

Acest studiu se regăsește în **Capitolul 6, paginile 65-85**

**Studiul 3 (Capitolul 7):** *Peripheral nervous system involvement associated with COVID-19. A systematic review of literature;*

Autori: **Andreea Raluca Hanganu**, Alexandru Constantin, Elena-Sonia Moise, Cristian-Mihail Niculae, Ioana Diana Olaru, Cristian Băicuș, Adriana Hristea

PLOS One; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283827> ; 06 aprilie 2023, **IF 3,7**

Acest studiu se regăsește în **Capitolul 7, paginile 86-111.**

## INTRODUCERE

Pandemia declanșată de SARS-CoV-2 odată cu finalul anului 2019 a reprezentat o provocare pentru sistemele de sănătate publică din întreaga lume, iar consecințele acesteia atât din punct de vedere medical, cât și psihosocial sunt resimțite în continuare.

Considerat inițial un virus respirator ce afectează preponderent plămâni, dovezile legate de manifestările variate ce implică mai multe organe țintă nu au întârziat să apară (Ramos-Casals et al., 2021). Printre primii cercetători care au remarcat această capacitate remarcabilă a noului coronavirus au fost Mao et.al. care au publicat în 2020 primul studiu observațional ce descria manifestările specifice sistemului nervos remarcate la o cohortă de pacienți internați în Wuhan din cauza infecției cu SARS-CoV-2 (Mao et al., 2020). S-a dovedit faptul că interesează atât sistemul nervos central (SNC) cât și periferic, atât în stadiul acut al infecției cât și post-infecțios, fiind responsabil de sechele importante la numeroși pacienți (DosSantos et al., 2020; Hanganu et al., 2023; Siahaan et al., 2022; Silva et al., 2023; Whittaker et al., 2020).

Sub conducerea Prof. Dr. Adriana Hristea, mi-am propus să explorez în detaliu spectrul manifestărilor neurologice secundare infecției cu SARS-CoV-2 și să identific factorii ce pot facilita apariția acestora, precum și impactul lor asupra prognosticului, evidențiind natura interdisciplinară a acestei cercetări. Pentru a înțelege felul în care virusul afectează sistemul nervos am combinat cunoștințe din neurologie, virusologie, epidemiologie și imunologie.

În cadrul cercetării doctorale am efectuat două studii originale, retrospective, având ca subiecți pacienții internați cu COVID-19 în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase “Prof. Dr. Matei Balș” în perioada mai 2020 – decembrie 2022 și un review sistematic de literatură ce a studiat tipurile de afectare a sistemului nervos periferic (SNP) în COVID-19 (Hanganu et al., 2024a, 2024b, 2023).

Această cercetare aflată la granița dintre neurologie și boli infecțioase a fost realizată în cadrul numeroaselor cercetări desfășurate în Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof Dr Matei Balș” asupra COVID-19 și contribuie la o viziune holistică asupra impactului pe care SARS-CoV-2 îl are asupra sistemului nervos iar prin rezultatele obținute își propune să contribuie la dezvoltarea unor strategii eficiente pentru îmbunătățirea prognosticului pacienților.

## I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În primul capitol al acestei părți am descris caracteristicile microbiologice ale SARS-CoV-2 și mecanismele fiziopatologice ce stau la baza COVID-19 precum și manifestările clinice generale ale bolii. Printre cele mai frecvente manifestări se numără simptomele respiratorii, tulburările de ritm cardiac, tulburările gastrointestinale, insuficiența renală, manifestările neurologice, endocrinologice, etc. O altă categorie de afecțiuni este reprezentată de afectarea microvasculară și de statusul proinflamator indus de infecția virală (Borcuk and Yantiss, 2022; Conway et al., 2022; Lamers and Haagmans, 2022; Lorini et al., 2021).

În cel de-al doilea capitol m-am concentrat asupra tipurilor de manifestări neurologice și a patogeniei acestora. Am efectuat o cercetare exhaustivă a literaturii de specialitate legat de modul prin care SARS-CoV-2 afectează sistemul nervos și răsunetul clinic al acestora. Cel mai probabil este vorba despre un proces mixt ce înglobează atât mecanisme directe, cât și indirecte. În funcție de mecanismul fiziopatologic implicat, acestea pot fi împărțite în patru categorii interdependente: invazia virală directă, răspunsul autoimun parainfecțios, disfuncția endotelială și tulburările de coagulare, și efectele toxice ale formei severe de COVID-19 (Wesselingh, 2023).

Am împărțit tipurile de afectare neurologică în afectarea SNC, respectiv a SNP.

Dintre cele mai frecvente manifestări ale SNC reamintesc cefaleea virală (Sampaio Rocha-Filho, 2022; Tural Gursoy et al., 2023), encefalopatia COVID-19 (Liguori et al., 2020; Ousseiran et al., 2023), evenimentele neurovasculare, cu predominanță accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic (Luo et al., 2022; Nannoni et al., 2021; Shahjouei et al., 2020), crizele epileptice inaugurale (Asadi-Pooya et al., 2021; Coperchini et al., 2020).

Spectrul manifestărilor SNP a fost dominat de sindromul Guillain Barre (GBS) cu toate subtipurile sale, dar și de afectarea în diferite proporții a nervilor cranieni. Cel mai frecvent au fost afectați nervii VII, VI și III manifestându-se ca hipo/ageuzie, pareză facială periferică și oftalmopareză (Finsterer et al., 2021; Pimentel et al., 2023).

## **II. REZULTATELE CERCETĂRII PERSONALE**

### **Capitolul 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Capacitatea de invadare a sistemului nervos a SARS-CoV-2 are la bază un proces fiziopatologic complex, pătrunderea virusului la nivel cerebral având loc în mod direct prin intermediul receptorilor NRP-1 și ACE2, dar și prin intermediul altor mecanisme precum diseminarea hematogenă (Gudowska-Sawczuk and Mroczko, 2021). Deficitele neurologice sunt printre cele mai dificile de prevenit și gestionat și apar de obicei asociate unor forme mai severe de boală (Mao et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Scopul acestei lucrări este explorarea manifestărilor neurologice la pacienții cu infecție SARS-CoV-2, identificarea factorilor de risc ce conduc la apariția acestora și impactul acestora asupra prognosticului pacienților afectați.

În vederea atingerii acestui scop, am efectuat trei studii ale căror obiective au fost următoarele:

#### **1. Afectarea sistemului nervos central și periferic în COVID-19**

- 1.1. Descrierea simptomelor neurologice nou-apărute la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 ce au necesitat internare
- 1.2. Explorarea factorilor de risc asociați fie cu afectarea SNC, fie cu afectarea SNP.
- 1.3. Analizarea prognosticului acestor pacienți și identificarea caracteristicilor pacienților ce au avut un prognostic nefavorabil.

#### **2. Manifestările sistemului nervos central la pacienții spitalizați cu forme severe de COVID-19**

- 2.1. Identificarea factorilor independenți de risc pentru apariția manifestărilor SNC la o cohortă de pacienți cu forme severe și critice de COVID-19.
- 2.2. Identificarea factorilor de risc asociați cu mortalitatea intraspitalicească indiferent de cauză și descrierea impactului manifestărilor SNC asupra acesteia la pacienții cu forme severe de COVID-19.

#### **3. Afectarea sistemului nervos periferic în COVID-19: review de literatură vizând explorarea caracteristicilor, managementului și prognosticului**

- 3.1. Descrierea manifestărilor SNP asociate cu COVID-19.
- 3.2. Explorarea asocierilor dintre SNP și afectarea nervilor cranieni și caracteristicile pacienților cu COVID-19

### 3.3. Descrierea posibilelor mecanisme ale afectării SNP.

## **Capitolul 4. Metodologia generală a cercetării**

Cele două studii originale retrospective, observaționale, de cohortă au inclus pacienții cu COVID-19 spitalizați în perioada mai 2020 – decembrie 2022 în patru departamente ale Institutului Național de Boli Infecțioase “Prof. Dr. Matei Balș”. Am inclus pacienți adulți (peste 18 ani) ce au prezentat simptome neurologice noi pe parcursul spitalizării. Au fost considerați eligibili doar pacienții cu infecție SARS-CoV-2 confirmată prin test rapid antigen sau PCR care au fost examinați de medicul neurolog. Toți pacienții incluși în analiză au fost examinați de mine, deoarece am fost responsabilă de monitorizarea tuturor pacienților adulți internați în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase “Prof. Dr. Matei Balș” ce au prezentat acuze specifice neurologice. Am exclus pacienții cu boli neurologice pre-existente, cum ar fi migrena cronică, epilepsia, bolile neuroinflamatorii, sau bolile neurodegenerative. Studiul a fost aprobat de Comisia de Bioetică a spitalului (C13303/07.11.2023).

Am revizuit dosarele fizice și electronice ale pacienților și am extras informații conținând date demografice, date clinice despre comorbidități, severitatea COVID-19, parametri respiratori, date de laborator, date despre investigațiile imagistice pulmonare și cerebrale. Nu au fost disponibile date referitoare la evoluția după externare.

Atât datele neurologice clinice, precum și diagnosticul au fost extrase din examinările clinice referitoare la examenul neurologic și au fost împărțite în afectarea SNC (encefalopatie, cefalee, evenimente neurovasculare și crize epileptice) și afectarea SNP (afecțiuni ale nervilor cranieni, polineuropatii, mononevrite).

Analiza statistică a fost efectuată folosind Statistical Package for Social Sciences (SPSS versiunea 28, IBM Corp., Armonk, NY, USA).



## **Capitolul 5. Afectarea sistemului nervos central și periferic într-o cohortă de pacienți spitalizați cu COVID-19: studiu retrospectiv (studiu 1)**

### **5.1. Obiective specifice și populația studiată în cadrul studiului 1**

Studiul 1 s-a desfășurat în perioada octombrie 2021 – decembrie 2022 în patru departamente ale Institutului Național de Boli Infecțioase “Prof. Dr. Matei Balș”.

Obiectivele specifice ale acestui studiu au fost:

1. Descrierea simptomelor neurologice nou-apărute la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 ce au necesitat internare
2. Explorarea factorilor de risc asociați fie cu afectarea SNC, fie cu afectarea SNP.
3. Analizarea prognosticului acestor pacienți și identificarea caracteristicilor pacienților ce au avut un prognostic nefavorabil.

### **5.2. Materiale și metodă**

Pe durata studiului, din toți pacienții spitalizați, 1440 au fost examinați pentru eligibilitate în baza existenței examenului clinic efectuat de medicul neurolog. Din aceștia am inclus 115 pacienți, 72 cu manifestări caracteristice pentru afectare SNC și 43 cu manifestări asociate afectării SNP.

Analiza statistică folosită în acest studiu a fost regresia riscurilor proporționale Cox, utilizată pentru a studia valoarea independentă a diferitelor variabile în ceea ce privește cele două evenimente studiate petrecute pe parcursul spitalizării (1) factori asociați cu apariția manifestărilor SNC/SNP și (2) evoluția nefavorabilă (pacienții decedați). S-a utilizat metoda ”stepwise (forward likelihood ratio)” pentru selectarea variabilelor în modelul final.

### **5.3. Rezultate**

#### *Caracteristicile de bază ale pacienților cu COVID-19 și simptome neurologice*

Cohorta de 115 pacienți (72 cu afectare SNC și 43 cu afectare SNP) a cuprins 55 (47,8%) bărbați. Vârsta medie pentru întregul grup a fost  $61,7 \pm 15,46$  de ani. Mediana (range) timpului de la debutul simptomelor de COVID-19 la debutul simptomelor neurologice a fost de 9 (0-129) zile și mediana (range) duratei de spitalizare a fost de 20 (2-139) de zile. Șaizeci și doi (53,9%) de pacienți au avut forme severe de COVID-19.

În ceea ce privește factorii de risc cardiovascular, 66 (57,4%) dintre pacienți au avut hipertensiune arterială, 40 (34,8%) diabet zaharat tip 2, 18 (15,7%) fibrilație atrială, 11 (9,6%) boală cardiacă ischemică, 25 (21,7%) ateroscleroză, 33 (28,7%) obezitate, 7 (6%) boală renală cronică, 4 (3,5%) erau fumători, și 1 (0,8%) suferea din cauza consumului excesiv de alcool. Markerii inflamatori precum CRP, feritina și fibrinogenul au înregistrat medii ( $\pm$ SD) de 78.7 ( $\pm$ 82,7), 749,5 ( $\pm$ 574,7), respectiv 491,1 ( $\pm$ 189,2). Valorile medii ( $\pm$ SD) pentru D-dimeri, INR și LDH au fost următoarele: 816,3 ( $\pm$ 2825), 1,17 ( $\pm$ ,04) și respectiv 452,55 ( $\pm$ 330,8).

Comparativ cu pacienții care au prezentate semne de afectare a SNP, pacienții care au prezentat manifestări ale SNC au fost mai bătrâni, predominant de sex masculin, au avut istoric de boli cu caracter imunosupresor precum diabetul zaharat și boala renală cronică, și au prezentat forme mai severe ale infecției cu virusul SARS-CoV-2. Debutul manifestărilor neurologice de tip SNC a avut loc mai degrabă tardiv în evoluția bolii COVID-19 comparativ cu momentul apariției manifestărilor de tip SNP, fără a înregistra o semnificație statistică ( $p = .3$ ). Totodată, în rândul pacienților cu afectare SNC, rata deceselor a fost mai crescută ( $p < ,001$ ), 95,8% din decesele înregistrate fiind în rândul pacienților cu afectare SNC. În Tabelul 5.1 sunt sumarizate datele demografice și principalele caracteristici ale pacienților cu afectarea SNC și SNP.

**Tabelul 5.1. Date clinice și de laborator ale pacienților cu manifestări neurologice de tip SNC sau SNP asociate cu COVID-19.**

	Manifestări SNC n = 72	Manifestări SNP n = 43	<i>p</i> OR (95% CI)
Sexul masculin, n (%)	40 (55,6)	14 (32,6)	,02 2,6 (1,2-5,7)
Vârsta, mediana (range)	68 (32-92)	56 (25-88)	<,001 10,75 (5,2-16,3)
Perioada până la apariția simptomelor neurologice (zile), mediana (range)	11 (0-67)	5 (0-129)	,3 3 (-3,8-9,9)
COVID-19 forma severă, n (%)	46 (63,9)	16 (37,2)	,007 ,3 (,1-,7)
Durata spitalizării (zile), mediana (range)	25,5 (2-115)	15 (3-139)	,5 5,2 (-7,1-13,5)

<b>Factori de risc cardiovascular, n (%)</b>	Hipertensiunea arterială	46 (63,9)	20 (46,5)	,08 ,5 (,2-1,1)
	Diabet zaharat	32 (44,4)	8 (18,6)	,005 ,3 (,1-,7)
	Fibrilația atrială	14 (19,4)	4 (9,3)	,1 ,4 (,1-1,4)
	Boala cardiacă ischemică	8 (11,1)	3 (7,0)	,5 ,6 (,1-2,4)
	Istoric de AVC	6 (8,3)	4 (9,3)	,5 1,1 (,3-4,2)
	Ateroscleroză	17 (23,6)	8 (18,6)	,6 ,7 (,3-1,9)
	Obezitate	22 (30,6)	11 (25,6)	,6 ,8 (,3-1,8)
	Boală renală cronică	7 (9,7)	0 (0)	,04 ,6 (,5-,7)
	Fumător	3 (4,2)	1 (2,3)	1 ,5 (,05-5,4)
	Consum de alcool	1 (1,4)	0 (0)	1 ,6 (,5-,7)
<b>Date de laborator (media ± SD)</b>	CRP (mg/dl) (n = 114)	95±88	51±65	,005 44,5 (13,7-75,4)
	Feritina (ng/ml) (n = 92)	81±546	633±612	,1 185,5 (-59,4-430,4)
	Fibrinogen (mg/dl) (n = 113)	526±190	430±174	,009 96,3 (24,8-167,6)
	D-dimeri (ng/ml) (n = 107)	1051±3511	406±502	,2 645,5 (-478,1-1769)
	INR (n = 114)	1,2±0,4	1,09±0,1	,1 ,1 (-,03-,2)
	LDH (unități/L) (n = 111)	480±335	406±322	,2 74,3 (-54,5-203)
<b>Decese, n (%)</b>	23 (31,9)	1 (4,2)	<,001 ,05 (,007-,4)	

Principalele manifestări ale SNC și SNP sunt redată în tabelul 5.2.

**Tabelul 5.2. Manifestările SNC și SNP asociate cu COVID-19 (obiectiv 1)**

SNC, n (%) (n = 72)	SNP, n (%) (n = 43)
<p>Cel puțin o manifestare SNC, 72 (62,6)</p> <p><b>Encefalopatia asociată COVID-19</b>, 57 (79,4)</p> <p><b>Cefaleea asociată COVID-19</b>, 31 (43)</p> <p><b>Cel puțin un eveniment neurovascular</b>, 23 (31,9)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AVC ischemic, 17 (23,6)</li> <li>▪ AVC hemoragic, 6 (8,3)</li> <li>▪ Tromboză venoasă, 1 (1,4)</li> <li>▪ Hemoragie subarahnoidiană, 1 (1,4)</li> </ul> <p>Crize epileptice, 8 (11,1)</p> <p><b>Encefalită autoimună paravirală</b>, 1 (1,4)</p>	<p><b>Nervi cranieni</b>, 34 (79)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nervul olfactiv, 24 (55,8)</li> <li>▪ Nervii oculomotori, 5 (11,6)</li> <li>▪ Nervul facial, 1 (2,3)</li> <li>▪ Nervul Vestibulo-cochlear, 26 (60,5)</li> <li>▪ Polineuritis cranialis, 2 (4,7)</li> </ul> <p><b>Mononevrită</b>, 5 (11,6)</p> <p><b>Polineuropatie</b>, 4 (9,3)</p>

*Factorii de risc independenți asociați cu afectarea de tip SNC sau SNP (obiectiv 2).*

După efectuarea regresiei riscurilor proporționale Cox ”stepwise (forward likelihood ratio)”, următoarele variabile au fost identificate ca fiind independent asociate cu manifestările SNC pe parcursul spitalizării: vârsta înaintată (HR = 1,02, 95% CI: 1,003-1,037, p=,01), forma severă de COVID-19 (HR = 2,53, 95% CI: 1,42-4,5, p=,002), boala cardiacă ischemică (HR = 2,42, 95% CI 1,05-5,6, p=,03) și valorile crescute ale D-dimerilor (HR = 1,00, 95% CI: 1,00-1,00, p=,02).

*Mortalitatea intraspitalicească la pacienții cu manifestări SNC și SNP asociate cu COVID-19 (obiectiv 3).*

S-a utilizat regresia riscurilor proporționale Cox ”stepwise (forward likelihood ratio)” pentru a evalua factorii de risc asociați independent cu decesul pe parcursul spitalizării. Astfel, vârsta (HR = 1,059, 95% CI: 1,024-1,096, p=,001), CRP (HR = 1,006, 95% CI: 1,00-1,011,

p=,03), afectarea SNC (HR = 9,155, 95% CI: ,185-70,74, p=,03) și valoarea leucocitelor (HR=1,053, 95% CI: 1,026-1,081, p<,001) au fost selectate pentru modelul final.

#### **5.4. Concluzii și discuții studiu 1**

Manifestările SNC sunt mai frecvente decât cele ce implică SNP la pacienții spitalizați cu infecție SARS-CoV-2, și sunt asociate independent cu vârsta înaintată, severitatea bolii, istoricul de boală cardiacă ischemică, și D-dimerii crescuți. Encefalopatia asociată COVID-19 a fost cea mai comună manifestare a SNC, dar evenimentele neurovasculare sunt de o importanță mare având în vedere suprapunerea dintre căile inflamatorii și protrombotice, mai ales în cazurile severe. Simptomele de afectare a SNP au fost variate, interesând mai ales nervii cranieni, în special nervul vestibulo-cochlear. Dintre pacienții cu COVID-19 vârsta înaintată, afectarea SNC și nivelul crescut al markerilor inflamatori au fost factori de risc crescut pentru mortalitatea intra-spitalicească.

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în revista *Frontiers in Neurology, Volume 14 – 2023*, secțiunea *Neuroinfectious diseases* publicat în data de 11 ianuarie 2024, <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1338593> (*The outcome and risk factors associated with central and peripheral nervous system involvement in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective cohort study*; Autori: Andreea Raluca Hanganu, Cristian-Mihail Niculae, Adriana Octaviana Dulămea, Emanuel Moisă, Rareș Constantin, Georgiana Neagu, Adriana Hristea), revistă indexată în Web of Science cu IF 2.7.

## **Capitolul 6. Manifestările sistemului nervos central la pacienții spitalizați cu forme severe de COVID-19: studiu retrospectiv de cohortă (studiu 2)**

### **6.1. Obiective specifice și populația studiată în cadrul studiului 2**

Studiul 2 s-a desfășurat în perioada mai 2020 – septembrie 2021.

Obiectivele specifice ale acestui studiu au fost:

1. Identificarea factorilor independenți de risc pentru apariția manifestărilor SNC la o cohortă de pacienți cu forme severe și critice de COVID-19.

2. Identificarea factorilor de risc asociați cu mortalitatea intraspitalicească indiferent de cauză și descrierea impactului manifestărilor SNC asupra acesteia la pacienții cu forme severe de COVID-19.

## 6.2. Materiale și metodă

Pe durata perioadei de studiu am revizuit 1840 de dosare ale pacienților spitalizați cu forme severe de COVID-19. Dintre aceștia am inclus 162 de pacienți, din care 50 au prezentat manifestări specifice afectării SNC și 112 nu au avut semne de afectare neurologică.

Regresia logistică binară a fost utilizată pentru a stabili valoarea predictivă a diferitelor variabile în ceea ce privește calitatea acestora de factori de risc asociați cu dezvoltarea manifestărilor sugestive pentru afectarea SNC la pacienții cu forme severe de COVID-19. Metoda stepwise (backwards likelihood ratio) a fost utilizată pentru selectarea variabilelor în modelul final. Algoritmul de introducere a variabilelor în model s-a bazat atât pe rezultatul analizei univariate, cât și pe judecata clinică.

## 6.3. Rezultate

### *Caracteristicile de bază ale pacienților*

Cohorta a fost compusă din 162 de pacienți, dintre care 112 (69,1%) erau bărbați. Vârsta medie pentru întregul grup a fost  $60,75 \pm 14,35$  de ani. În ceea ce privește istoricul medical 87 (53,7%) dintre pacienți au prezentat HTA, 39 (24,1%) DZ tip II, 9 (6,5%) BCI, 108 (66,7%) erau supraponderali sau obezi, 11 (6,8%) au avut istoric de evenimente neurovasculare, și 8 (4,9%) BRC. Mediana CRP a fost 39,9 (0,16 – 345) mg/L. Leucocitele, limfocitele, trombocitele și hemoglobina au avut medianele (range) de 8,35 (1,7 – 40,5)  $N \times 10^3/\mu L$ , 0,9 (0,1- 3,3)  $N \times 10^3/\mu L$ , 256,75 (13,0-650,0)  $N \times 10^3/\mu L$ , respectiv 13,5 (1,6-17,5) mg/dL. Mediana (IQR) pentru D-dimeri a fost 378,5 (5,4-36937,0) pg/ml, iar pt LDH 380,0 (149,0 – 5399,0) U/L. Valorile medianei (range) pentru creatinină, creatinin-kinază (CK), alanin-amino-transferază (ALT) și aspartat-amino-transferază (AST) au fost respectiv: 0,9 (0,3 - 5,2) mg/dl, 69 (20,0 – 2567,0) U/L, 47,0 (14,0 – 4990,0) U/L și 49,0 (14,0 – 7102,0) U/L.

### *Descrierea manifestărilor sistemului nervos central*

Cea mai comună manifestare a SNC a fost encefalopatia asociată COVID-19 la mai bine de jumătate dintre pacienți, urmată de evenimentele neurovasculare. Din cei 15 pacienți cu evenimente neurovasculare, 13 au suferit AVC ischemice, un pacient AVC ischemic concomitent cu tromboza venoasă cerebrală, și un AVC ischemic transformat hemoragic. Alte evenimente neurovasculare înregistrate au fost: AVC hemoragic la cinci pacienți, hemoragie subarahnoidiană și accident ischemic tranzitor la câte un pacient. O sinteză a tipurilor de afectare a SNC este prezentată în tabelul 6.1, iar în tabelul 6.2 se regăsesc datele demografice și de laborator ale pacienților incluși.

**Tabelul 6.1. Spectrul manifestărilor SNC la pacienții cu forme severe de COVID-19**

<b>Tipul de afectare a SNC</b>	<b>Numărul de pacienți (%)</b> <b>N= 50</b>
Encefalopatie asociată COVID-19	38 (76)
Evenimente neurovasculare	22 (44)
Crize epileptice inaugurale	7 (14)
Cefalee asociată COVID-19	7 (14)

**Tabelul 6.2. Caracteristici demografice și de laborator comparative ale cohorții de pacienți.**

	<b>Cu afectarea SNC</b> <b>N = 50</b>	<b>Fără afectarea SNC</b> <b>N = 112</b>	<b>p</b>
Femei , N (%)	22 (44)	28 (25)	<b>,018</b>
Vârsta (media±STD)	68,3 (±13.49)	57,38 (±13,46)	<b>&lt;,001</b>
HTA N (%)	37 (74)	50 (44,6)	<b>,001</b>

Factori de risc cardiovascular	Diabet zaharat N (%)	23 (46)	16 (14,3)	<b>,000</b>
	Boala cardiacă ischemică, N (%)	6 (12)	3 (2,7)	<b>,025</b>
	Obezitate/supraponderabilitate N (%)	13 (26)	95 (84,8)	<b>&lt;,001</b>
Laborator (Mediana, range)	Leucocite (N x 10 <sup>3</sup> /μL)	6,6 (2,2-2,44)	8,35 (1,7-40,5)	,24
	Limfocite (N x 10 <sup>3</sup> /μL)	0,7 (0,3-1,49)	1 (0,1- 3,3)	<b>,000</b>
	Trombocite (N x 10 <sup>3</sup> /μL)	172 (83-314)	290,5 (13-650)	<b>,000</b>
	Hemoglobina (mg/dL) -	13,1 (6,92-15,58)	13,75 (1,6-17,5)	<b>,001</b>
	CRP (mg/L)	76,7 (1,5-302)	35,3 (,16-345)	<b>,000</b>
	D-Dimeri (pg/ml)	389 (5,4-5471)	242 (36-6937)	<b>,000</b>
	CK (U/L)	138 (20-1167)	53 (20-2567)	<b>,005</b>
	LDH (U/L)	397,34 (222-1872)	368,5 (149-5399)	,137
	Creatinina (mg/dl)	1 (0,3-3,2)	0,8 (0,4-4,4)	,183
	ALT (U/L)	39 (17-194)	54,5 (16-4990)	<b>,002</b>
	AST (U/L)	51 (29-151)	48,5 (20-7102)	,733
Durata spitalizării (zile), mediana (range)	25 (6-65)	14 (6-44)	<b>,000</b>	
Mortalitatea intra-spitalicească, N (%)	22 (44)	8 (7,1)	<b>&lt;,001</b>	

*Factorii asociați cu afectarea sistemului nervos central (obiectiv 1)*

În urma efectuării regresiei logistice binare, au fost identificate ca fiind asociate în mod independent cu afectarea SNC următoarele variabile: sexul feminin ( $p = ,04$ , OR 3,67, 95%CI 1,05-12,85), diabetul zaharat ( $p = ,008$ , OR 5,088, 95%CI 1,519-17,04), numărul limfocitelor ( $p = ,04$ , OR ,23, 95%CI ,05-,97), numărul trombocitelor ( $p = ,001$ , OR ,98, 95%CI ,98-,99),



valoarea CRP ( $p = ,04$ , OR 1,007, 95%CI 1,000-1,015) și valoarea CK ( $p = ,004$ , OR 1,003, 95%CI 1,001-1,005). Rezultatele sunt raportate în tabelul 6.3.

**Tabelul 6.3. Factori independenți de risc pentru afectarea SNC**

	p	OR	95% C.I.	
			Lower	Upper
Boala renală cronică	,063	6,513	,900	47,107
Diabetul zaharat	,008	5,088	1,519	17,040
Obezitatea	<.001	,057	,016	,200
Sexul feminin	,042	3,672	1,049	1,847
Număr de limfocite	,046	,227	,053	,972
Număr de trombocite	<.001	,989	,982	,995
Proteină C reactivă	,046	1,007	1,000	1,015
Constant	,006	77,945		

(Metoda: stepwise backward likelihood ratio,  $p$  pentru model <0.01, R pătrat Nagelkerke = 0.69, Hosmer-Lemeshow test, Chi-pătrat = 4,29,  $p = 0.89$ , % cazuri prezise corect = 88,6%)

*Identificarea factorilor de risc asociați cu mortalitatea în timpul spitalizării și evaluarea impactului afectării sistemului nervos central asupra acesteia (obiectiv 2)*

Vârsta a fost unul din factorii independenți de risc pentru mortalitatea intraspitalicească ( $p = ,03$ , OR 1,06, 95%CI 1,006 - 1,120). Afectarea de novo a SNC ( $p = ,002$ , OR 14,48, 95%CI 2,58 – 81,23) și istoricul personal de evenimente neurovasculare ( $p = ,007$ , OR 12,74, 95%CI 1,99 – 81,31) au fost, de asemenea, indentificați ca fiind factori independenți de risc pentru mortalitatea intraspitalicească. Datele de laborator asociate cu mortalitatea intraspitalicească au fost numărul limfocitelor ( $p = ,009$ , OR ,12, 95%CI 1,03 – 1,24, al trombocitelor ( $p = ,002$ , OR ,98, 95%CI ,98 - ,99) și LDH-ul ( $p = ,011$ , OR 1,003, 95%CI 1,001 – 1,005). Rezultatele sunt raportate în tabelul 6.4.

**Tabel 6.4. Factorii independenți de risc pentru mortalitatea intraspitalicească**

	p	OR	95% CI	
			Lower	Upper
Vârsta	,030	1,061	1,006	1,120
Istoricul de evenimente neurovasculare	,007	12,739	1,996	81,317
Număr limfocite	,009	1,132	1,032	1,242
Număr trombocite	,002	,988	,981	,996
LDH	,011	1,003	1,001	1,005
Afectarea SNC	,002	14,482	2,579	81,323
Constant	,001	,001		

(Metoda: stepwise backward likelihood ratio, p pentru mode <0,01, R pătrat Nagelkerke = 0,671, test Hosmer-Lemeshow, Chi-pătrat = 1,61, p = 0,99, cazuri corect prezise = 88,9%

#### 6.4. Concluzii și discuții

În acest studiu am identificat ca fiind factori independenți de risc pentru apariția de novo a manifestărilor de afectare a SNC la pacienții cu forme severe de COVID-19 sexul feminin, diabetul zaharat, limfopenia, trombocitopenia și valorile crescute ale CRP și CK. Obezitatea a fost în mod surprinzător identificată ca fiind un factor protector pentru manifestările SNC nou apărute la pacienții cu COVID-19.

Manifestările SNC nou apărute și istoricul personal de evenimente neurovasculare au fost identificate ca fiind factori independenți de risc pentru mortalitatea intraspitalicească la pacienții cu COVID-19.

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în revista *Journal of Clinical Medicine, Volume 13, Issue 13, doi: 10.3390/jcm13133948, 5 iulie 2024, (Independent risk factors and mortality implications of de novo central nervous system involvement in patients hospitalized with severe*



*(glossopharyngeal nerve)) OR (vagus nerve)) OR (accessory nerve)) OR (hypoglossal nerve)) OR (diplopia)) OR (eyelid ptosis)) OR (strabismus)) OR (facial hypoesthesia)) OR (facial palsy)) OR (facial paresis)) OR (bell's palsy)) OR (vertigo)) OR (hypoacusis)) OR (dizziness)) OR (dysarthria)) OR (dysphagia)) OR (hypoglossal palsy)) OR (guillain barre))*

Folosind ghidurile PICO, populația țintă pentru acest review sistematic de literatură a fost compusă din adulți (peste 18 ani) diagnosticați cu COVID-19 (infecție SARS-CoV-2 confirmată prin teste antigen sau RT-PCR) care au înregistrat debutul unei manifestări SNP, inclusiv neuropatii ale nervilor cranieni în primele șase luni de la infecția cu SARS-CoV-2, interpretate ca fiind asociate cu COVID-19.

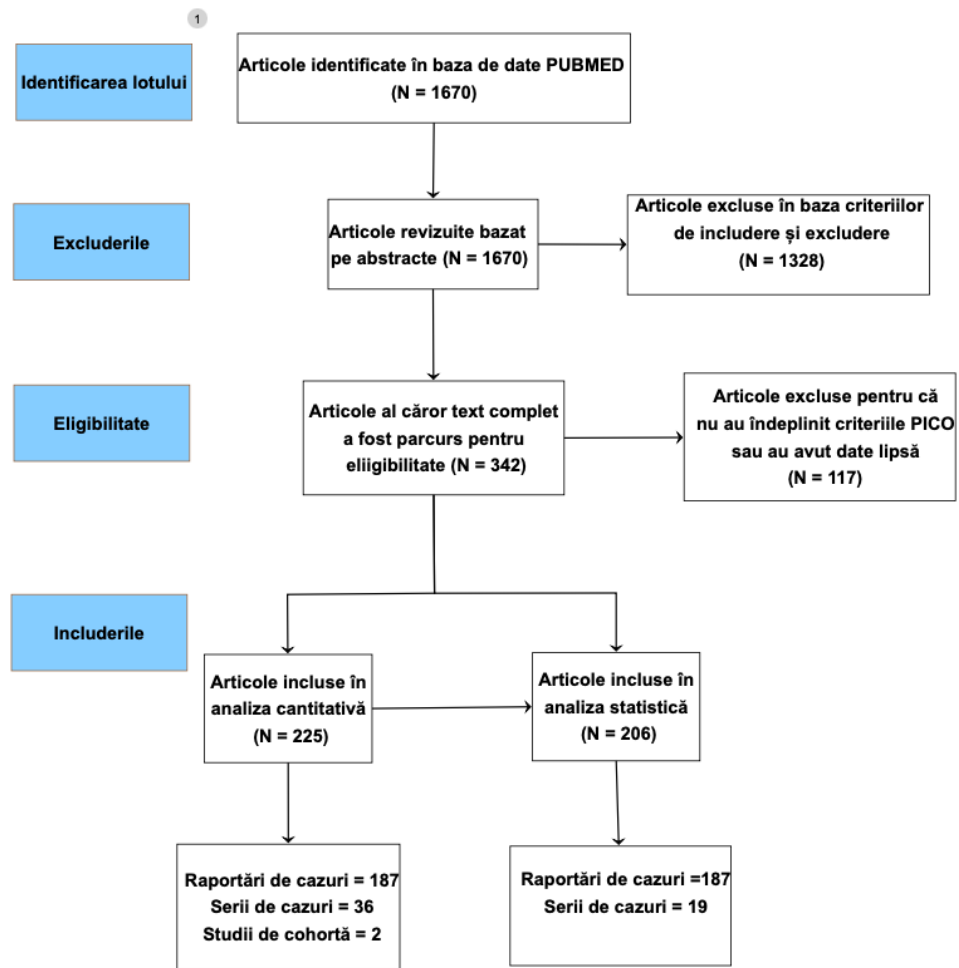
#### **Criterii de includere**

- articol scris în limbile engleză, spaniolă și franceză raportând
- cel puțin un pacient diagnosticat cu COVID-19 fie prin RT-PCR, fie prin test rapid antigen,
- neuropatie a nervilor cranieni sau afectarea nervilor periferici oricând de la momentul infecției până la șase luni după infecție.
- neuropatii: neuropatii ale nervilor cranieni, neuropatii senzitive și/sau motorii, fie mononevrite sau polineuropatii, GBS cu toate subtipurile sale și orice formă de afectare a sistemului nervos vegetativ.

#### **Criterii de excludere**

- pacienți pediatrici
- pacienți la care diagnosticul de COVID-19 a fost stabilit doar pe criterii clinice sau prin utilizarea testelor serologice,
- neuropatii la pacienți vaccinați împotriva COVID-19 în ultimele trei luni anterior debutului simptomelor, la care manifestările neurologice ar putea fi atribuite vaccinării,
- pacienți doar cu anosmie sau ageuzie care nu au prezentat dovezi asupra implicării nervoase directe și articole ce au raportat neuropatii preexistente secundare altor cauze.

Toate articolele au fost incluse în sinteza calitativă iar articolele ce au raportat date individuale ale pacienților au fost incluse în analiza cantitativă după cum se poate observa în diagrama PRISMA în figura 7.1.



**Figura 7.1. Diagrama de flux PRISMA privind strategia de selecție a articolelor.**

### 7.3. Rezultate

Am inclus în analiză datele provenind de la 225 de studii, însumând 1320 de evenimente neurologice la 1004 pacienți care au prezentat atât afectarea NC cât și a celor periferici. Datele descriptive ale pacienților cu afectare de NC sunt prezentate în tabelul 7.2.

**Tabel 7.2. Tipuri de afectare a nervilor cranieni la pacienții cu COVID-19**

Nervul cranian (NC)	Studiile care menționează afectarea NC <b>195</b>	Numărul. de evenimente <b>957 (%)</b>	Afectare izolată a NC <b>805 (%)</b>	Afectare NC + SNP <b>152 (%)</b>
I (olfactiv)	11	154 (16,1)	151 (18,7)	2 (1,3)

				I + GBS, 1 I + MNM, 1
II (optic)	10	24 (2,5)	23 (2,8)	1 (0,6) II + GBS
III + IV + VI (oculomotor, trohlear, abducens)	29	56 (5,8)	38 (4,7)	18 (11,8) III + IV + VI + GBS, 17 III + IV + VI + disautonomia, 1
V (trigemen)	8	41(4,3)	15 (1,9)	26 (17,1) V+ GBS, 25 V+ disautonomiee, 1
VII (facial)	70	261 (27,3)	190 (23,6)	71 (46,7) VII+ GBS, 70 VII+ disautonomie, 1
VIII (vestibulo- cochlear)	25	243 (25,4)	241 (29,7)	2 (1,3) VIII+ GBS, 1 VIII+ disautonomie, 1
IX (glosofaringian),	16	99 (10,3)	86 (10,7)	13 (8,5) IX + GBS
X (vag)	17	49 (5,1)	35 (4,3)	14 (9,2) X + GBS
XI (accesor)	3	20 (2,1)	17 (2,1)	3 (1,9) XI + GBS

XII (hipoglos)	6	11 (1,1)	9 (1,1)	2 (1,3) XII + GBS
----------------	---	----------	---------	----------------------

*Legendă: NC - nervi cranieni, SNP - sistem nervos periferic GBS - sindrom Guillain Barre*

Nervul facial (VII) a fost cel mai frecvent implicat nerv (27,3%), urmat de nervul vestibulo-cochlear, VIII (25,4%) și olfactiv, I (16,1%). Cel mai puțin afectat NC a fost nervul hipoglos, XII (1,1%).

La pacienții cu ambele tipuri de afectare, GBS a fost cea mai comună formă de afectare a nervilor periferici, în 147/152 (96,7%) de cazuri raportate. Disautonomia și mononevrita multiplex au fost raportate sporadic. Afectarea nervului vestibulo-cochlear (VIII) a fost de cele mai multe ori izolată, în contrast cu nervii III (oculomotor), IV (trohlear), VI (abducens), VII (facial), IX (glosofaringian) și X (vag), care au fost afectate cel mai frecvent în combinație cu alte tipuri de afectare periferică. Nervul trigemen (V) a fost singurul afectat mai degrabă împreună cu alte tipuri de afectare a SNP decât izolat.

Din studiile ce au raportat pacienți cu afectarea SNP, formele de GBS neclasificat au fost cele mai frecvente, în mai mult de 50% din cazuri, atât în afectarea izolată a nervilor periferici, cât și împreună cu NC, urmat de AIDP și disautonomie (tabel 7.3)

Forma faringo-cervico-brahială a GBS a fost cea mai rară și a fost raportată la un singur pacient (Liberatore et al., 2020). Majoritatea cazurilor de GBS au fost diagnosticate utilizând criteriile clinice și/sau analiza LCR.

**Tabel 7.3. – Tipuri de afectare neurologică la pacienții cu COVID-19**

<b>Tipul afectării SNP</b>	<b>Studii 183</b>	<b>Număr de evenimente 515 N (%)</b>	<b>Afectare izolată SNP 350 (68) N (%)</b>	<b>Afectare SNP + NC 165 (32) N (%)</b>
uGBS,	75	273 (53)	183 (52,3)	90 (54,5)

AIDP	37	99 (19,2)	62 (17,7)	38 (10,8)
AMAN	13	13 (2,5)	9 (2,6)	4 (1,1)
AMSAN	19	31 (5,6)	25 (7,1)	6 (1,7)
MFS	13	18 (3,5)	-	18 (5,1)
MNM	5	14 (2,7)	11 (3,1)	3 (1,8)
Disautonomie	8	56 (10,9)	52 (14,8)	4 (2,4)
Alte tipuri de afectare	13	10 (1,9)	8 (2,3)	2 (1,2)

*Legendă: uGBS – sindromul Guillain Barre neclasificat, AIDP – polineuropatie acută inflamatorie demielinizantă, AMAN – neuropatie motorie acută axonală, AMSAN – neuropatie senzitivo-motorie acută axonală, MSF – sindrom Miller Fischer, MNM – mononevrită multiplex.*

Mai jos sunt prezentate rezultatele sintezei calitative a articolelor ce au raportat date individuale ale pacienților. Acestea sunt sintetizate în tabelul 7.4.

**Tabel 7.4. – Date clinice comparative în funcție de tipul de afectare a sistemului nervos periferic**

Numărul de pacienți, N = 328	Manifestări NC N = 102 (%)	Manifestări SNP N = 161 (%)	Manifestări SNP + NC N = 65 (%)	p	Date lipsă N (%)
Sexul masculin	55 (53,9)	91 (56,5)	39/63 (61,9)	,63	2 (0,6)
Vârsta, medie ± SD	46,2 ± 17,1	52,9 ± 15,1	51,6 ± 15	,003	0
Forme severe de COVID-19	25/101 (24,8)	59/158 (37,3)	22/63 (34,9)	,1	6(1,8)
Durata dintre debutul simptomelor COVID-19	8 (0-90)	13,5 (0-122)	13,5 (0-42)	,06	65 (19,8)



și cele neurologice (zile), mediana (range)						
Forma de îngrijire	Ambulator	35/87 (40,2)	15/115 (13)	5/60 (8,3)	<,001	66 (20.1)
	Secție clinică	33/87 (37,9)	47/115 (40,9)	28/60 (46,7)		
	TI	19/87 (21,8)	53/115 (46,1)	27/60 (45)		
Tratament	GC	45 (44,1)	12 (7,5)	16/65 (24,6)	<,001	0
	IVIG	38 (37,3)	81 (50,3)	17/65 (26,2)	,002	
	PLEX	0 (0)	19 (11,8)	5/65 (7,7)	,002	
	Fără tratament	11 (10,8)	15 (9,3)	16 (24,6)	,006	
	Altele	3 (2,9)	5 (3,1)	1 (1,5)	,8	
Evoluție	Recuperar e completă	24/95 (25,3)	24/123 (19,5)	12/59 (20,3)	,1	51 (15,5)
	Sechele ușoare/ moderate	52/95 (54,7)	83/123 (67,5)	40/59 (67,8)		
	Fără ameliorare	17/95 (17,9)	10/123 (8,1)	4/59 (6,8)		
	Decese	2/95 (2,1)	6/123 (4,9)	3/59 (5,1)		

Pacienții cu afectarea NC au fost mai tineri (media vârstei  $46,2 \pm 17,1$  ani,  $p=,003$ ) decât cei cu afectare a nervilor periferici sau cu ambele tipuri de afectare (media  $52,9 \pm 15,1$ , respectiv  $51,6 \pm 15$ ).

În ceea ce privește modalitatea de îngrijire (ambulator vs spitalizare), pacienții cu afectare izolată a NC au fost cel mai adesea pacienți ambulatori comparativ cu cei care au avut afectarea nervilor periferici (fie izolată, fie simultan cu afectarea NC), care au fost mai predispuși la a fi spitalizați sau chiar internați în terapie intensivă ( $p<,001$ ). Pacienții cu afectarea nervilor

periferici au prezentat o probabilitate mai mare de a primi tratament cu imunglobuline iv ( $p=,002$ ) sau plasmafereză ( $p=,002$ ) comparativ cu pacienții cu afectare izolată a NC care de cele mai multe ori au primit tratament cu glucocorticoizi ( $p< ,001$ ). De asemenea, nu am găsit o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește severitatea COVID-19 între cele trei grupuri de pacienți, formele severe fiind prezente la mai puțin de 40% din pacienții din toate categoriile. Când comparăm grupurile din tabelul 7.4., durata dintre debutul bolii și apariția simptomelor neurologice a fost mai scurtă în grupul cu afectare de NC – 8 (0-90) zile versus 13,5 (0-122), respectiv 13,5 (0-42),  $p = ,06$ .

#### **7.4. Concluzii și discuții**

Cel mai afectat NC a fost nervul VII urmat de nervul VIII, iar dintre afecțiunile SNP, GBS a fost patologia cel mai frecvent raportată. Mecanismele de afectare a SNP sunt cel mai probabil invazia directă și răspunsul disimun.

În concluzie, afectarea SNP în COVID-19 poate fi o cauză importantă de spitalizare și sechele post-COVID-19, crescând încărcătura asupra sistemelor de sănătate. Chiar dacă de obicei sunt asociate cu forme de boală ușoare și moderate, pacienții pot rămâne cu sechele neurologice ce necesită proceduri de recuperare medicală.

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în revista *Plos ONE*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283827>, în data de 6 aprilie 2023, (*Independent risk factors and mortality implications of de novo central nervous system involvement in patients hospitalized with severe COVID-19: a retrospective cohort study*; Autori: Andreea Raluca Hanganu, Adriana Octaviana Dulămea, Cristian Mihail Niculae, Emanuel Moisă, Adriana Hristea), revistă cotate în Web of Science cu IF 3,7.

#### **Capitolul 8. Concluzii și contribuții personale**

Această teză doctorală contribuie semnificativ la înțelegerea spectrului manifestărilor neurologice la pacienții ce suferă de COVID-19 și oferă noi perspective în identificarea factorilor de risc asociați atât simptomelor neurologice, cât și mortalității. Identificarea acestor factori ce favorizează apariția complicațiilor neurologice este esențială în prevenția apariției lor, pentru că prin natura invalidantă a afectării neurologice, SARS-CoV-2 crește povara la care este supus sistemul medical.

Prin cele trei studii derulate în cadrul acestei cercetări doctorale se demonstrează faptul că afectarea neurologică în COVID-19 este heterogenă, implicând atât SNC, cât și SNP prin patologii extrem de variate. În partea generală a lucrării, am pus accent asupra mecanismelor fiziopatologice pe care infecția cu SARS-CoV-2 le generează în organismul uman și felul în care acestea se traduc prin manifestările clinice în general, și cele neurologice în special, făcând o trecere firească spre partea specială în care m-am concentrat pe caracterizarea diferitelor tipuri de afectare neurologică secundare acestor procese fiziopatologice și pe identificarea factorilor de risc pentru apariția acestora, dar și pe influența manifestărilor neurologice asupra mortalității.

Având în vedere faptul că aceste studii au fost efectuate pe perioada pandemiei, într-unul din principalele centre medicale naționale ce s-au aflat în linia întâi în lupta cu SARS-CoV-2, am avut avantajul de a trata numeroși pacienți cu patologie extrem de complexă, proveniți din toate zonele țării, ce au necesitat de multe ori cooperare interdisciplinară. Un alt avantaj a fost posibilitatea de tratament al pacienților la cele mai înalte standarde, întărind astfel semnificația rezultatelor obținute. Pe de altă parte, prin supraîncărcarea spitalului cu aceste cazuri severe, respectiv a laboratoarelor de investigații paraclinice, dar și prin lipsa unei secții dedicate de neurologie, posibilitatea logistică de efectuare a tuturor investigațiilor necesare a fost relativ scăzută, cum ar fi, de exemplu, EMG la pacienții cu afectarea SNP sau EEG la pacienții cu encefalopatie. Un alt dezavantaj a fost dificultatea efectuării puncției lombare, de multe ori contraindicată prin tulburările de coagulare ce necesitau anticoagulare curativă și a cărei sistare, chiar și temporară, ar fi depășit beneficiul unui diagnostic neurologic cert. Am compensat posibilitatea redusă de investigare a patologiei sistemului nervos periferic prin efectuarea unui review sistematic de literatură care și-a propus să descrie principalele tipuri de afectare periferică, managementul și prognosticul pacienților afectați.

Toate cele trei studii și-au atins obiectivele propuse, principalele concluzii fiind următoarele:

1. Spectrul manifestărilor neurologice în infecția cu SARS-CoV-2 este unul extrem de divers, fiind descrise manifestări variate ce interesează atât SNC, cât și SNP
2. Encefalopatia asociată COVID-19 a fost cea mai comună manifestare a SNC, dar evenimentele neurovasculare sunt de o importanță mare având în vedere suprapunerea dintre căile inflamatorii și protrombotice, mai ales în cazurile severe.

3. Factorii independenți de risc pentru manifestările SNC nou apărute într-o cohortă de pacienți cu afectare neurologică atât a SNP cât și a SNC sunt: vârsta înaintată, formele severe de COVID-19, istoricul de boală cardiacă ischemică și valoarea crescută a D-dimerilor.
4. Factorii independenți de risc pentru manifestările SNC nou apărute la pacienții cu forme severe și critice de COVID-19 sunt: sexul feminin, diabetul zaharat, limfopenia, trombocitopenia, și valorile crescute ale CRP, respectiv CK. În mod surprinzător, obezitatea a fost identificată ca fiind factor protector pentru apariția manifestărilor SNC.
5. Manifestările afectării SNP nou apărute au interesat preponderent NC. În studiul original cel mai afectat NC a fost cel nervul vestibulo-cochlear, în review-ul sistematic fiind pe locul doi după nervul facial.
6. Cea mai frecventă afectare a nervilor periferici (exceptând nervii cranieni) este sindromul Guillain Barré.
7. Manifestările SNP sunt preponderent asociate cu forme ușoare și medii de boală, și au avut un prognostic favorabil din punct de vedere neurologic, deși majoritatea au rămas cu sechele ușor-moderate.
8. Managementul pacienților cu afectare SNP în cadrul COVID-19 este similar cu managementul general al acestor patologii.
9. Factorii independenți de risc pentru mortalitatea intraspitalicească într-o cohortă de pacienți cu afectare neurologică centrală și periferică nou apărute sunt: vârsta înaintată, formele severe de COVID-19, afectarea SNC și nivelul crescut al markerilor inflamatori.
10. Manifestările SNC nou apărute și istoricul personal de evenimente neurovasculare au fost identificate ca fiind factori independenți de risc pentru mortalitatea intraspitalicească la pacienții internați cu forme severe și critice de COVID-19, împreună cu limfopenia, trombocitopenia și valorile crescute ale LDH.

Această lucrare și-a propus abordarea holistică a manifestărilor neurologice din COVID-19, de la factorii de risc responsabili de apariția acestora, până la influența afectării neurologice asupra prognosticului pacienților afectați. Elementele de noutate au fost:

- Identificarea la pacienții cu COVID-19 a factorilor independenți de risc pentru afectare neurologică atât a SNP cât și a SNC; acești factori de risc au fost reprezentați de vârsta înaintată, formele severe de COVID-19, istoricul de boală cardiacă ischemică și valoarea crescută a D-dimerilor (Capitolul 5.3.3).
- Identificarea factorilor de risc asociați cu afectarea SNC la pacienții cu forme severe de COVID-19; aceștia au fost sexul feminin, diabetul zaharat, limfopenia, trombocitopenia, și valorile crescute ale CRP, respectiv CK; în mod surprinzător obezitatea a fost factor protector pentru afectarea SNC (Capitolul 6.3.3)
- Identificarea factorilor independenți de risc pentru mortalitatea intraspitalicească într-o cohortă de pacienți cu afectare neurologică centrală și periferică nou apărute; aceștia au fost reprezentați de vârsta înaintată, afectarea SNC și nivelul crescut al markerilor inflamatori și anume al CRP. (Capitolul 5.3.4)
- Identificarea manifestărilor SNC nou apărute și a istoricului personal de evenimente neurovasculare ca fiind factori independenți de risc pentru mortalitatea intraspitalicească la pacienții internați cu forme severe și critice de COVID-19 (Capitolul 6.3.4)

În concluzie, în urma rezultatelor obținute, doresc să subliniez importanța colaborării interdisciplinare între neurolog și infecționist. Astfel, medicul neurolog trebuie să ia în calcul infecția cu SARS-CoV-2 ca etiologie a manifestărilor neurologice la pacienții la care cauzele clasice au fost excluse. Având în vedere asocierea preponderent cu forme ușoare sau moderate de COVID-19, precum și componenta post infecțioasă importantă, afectarea SNP este în mod deosebit vizată în această situație. Totodată, medicul infecționist care îngrijește pacienți infectați cu SARS-CoV-2 trebuie să identifice și să controleze factorii de risc asociați cu apariția complicațiilor neurologice, mai ales la pacienții cu forme severe de COVID-19.

Prin lucrarea de față mi-am propus integrarea manifestărilor neurologice sub marea umbrelă a afectării non-respiratorii în COVID-19, deschizând totodată noi direcții de cercetare, așa cum am subliniat în subcapitolele ce compun partea de contribuții personale.

## **Bibliografie selectivă**

- Asadi-Pooya, A.A., Simani, L., Shahisavandi, M., Barzegar, Z., 2021. COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: a systematic review. *Neurological Sciences* 42, 415–431. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04932-2>
- Borczuk, A.C., Yantiss, R.K., 2022. The pathogenesis of coronavirus-19 disease. *J Biomed Sci* 29, 87. <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00872-5>
- Chou, S.H.-Y., Beghi, E., Helbok, R., Moro, E., Sampson, J., Altamirano, V., Mainali, S., Bassetti, C., Suarez, J.I., McNett, M., Nolan, L., Temro, K., Cervantes-Arslanian, A.M., Anand, P., Mukerji, S., Alabasi, H., Westover, M.B., Kavi, T., John, S., Da Silva, I., Shaik, A., Sarwal, A., Izzy, S., Liotta, E.M., Batra, A., Aysenne, A., Rubinos, C., Azzam, A.Y., Azab, M.A., Sandall, J., Persondek, L.M., Ulmer, H., Rass, V., Pfausler, B., Müller, C., Jung, S., Crean, M., Meoni, S., Bereczki, D., Kovács, T., Agajany, N., Armon, C., Wolfson, S., Cotelli, M.S., Bianchi, E., Riahi, A., Öztürk, S., Ural, O., Viktoriia, G., Lesiv, M., Maia, L., Oliveira, V., Seabra, M., Carvalho, V., Vespa, P., Provencio, J., Olson, D., Hemphill, C., Venkatasubba Rao, C.P., Ko, N., Fink, E., Robertson, C., Schober, M., Smith Scott, A., Hammond, M., Paul, N., Safonova, A., Kaplan, L., Ratnayake, C., Sharma, A.D., Skeel, A., Villamizar Rosales, C., Dolak, D., Varelas, P., Lotman, L., Kaltenbach, L., David K., M., 2021. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open* 4, e2112131. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>
- Conway, E.M., Mackman, N., Warren, R.Q., Wolberg, A.S., Mosnier, L.O., Campbell, R.A., Gralinski, L.E., Rondina, M.T., van de Veerdonk, F.L., Hoffmeister, K.M., Griffin, J.H., Nugent, D., Moon, K., Morrissey, J.H., 2022. Understanding COVID-19-associated coagulopathy. *Nat Rev Immunol* 22, 639–649. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00762-9>
- Coperchini, F., Chiovato, L., Croce, L., Magri, F., Rotondi, M., 2020. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev* 53, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>

- DosSantos, M.F., Devalle, S., Aran, V., Capra, D., Roque, N.R., Coelho-Aguiar, J. de M., Spohr, T.C.L. de S. e, Subilhaga, J.G., Pereira, C.M., D'Andrea Meira, I., Niemeyer Soares Filho, P., Moura-Neto, V., 2020. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review. *Front Neuroanat* 14. <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00037>
- Finsterer, J., Scorza, F.A., Scorza, C., Fiorini, A., 2021. COVID-19 associated cranial nerve neuropathy: A systematic review. *Bosn J Basic Med Sci*. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2021.6341>
- Gudowska-Sawczuk, M., Mroczko, B., 2021. The Role of Neuropilin-1 (NRP-1) in SARS-CoV-2 Infection: Review. *J Clin Med* 10, 2772. <https://doi.org/10.3390/jcm10132772>
- Hanganu, A.-R., Constantin, A., Moise, E.-S., Niculae, C.-M., Olaru, I.D., Băicuș, C., Hristea, A., 2023. Peripheral nervous system involvement associated with COVID-19. A systematic review of literature. *PLoS One* 18, e0283827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283827>**
- Hanganu, A.R., Dulămea, A.O., Niculae, C.-M., Moisă, E., Hristea, A., 2024a. Independent Risk Factors and Mortality Implications of De Novo Central Nervous System Involvement in Patients Hospitalized with Severe COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med* 13, 3948. <https://doi.org/10.3390/jcm13133948>**
- Hanganu, A.R., Niculae, C.-M., Dulămea, A.O., Moisă, E., Constantin, R., Neagu, G., Hristea, A., 2024b. The outcome and risk factors associated with central and peripheral nervous system involvement in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Front Neurol* 14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1338593>**
- Lamers, M.M., Haagmans, B.L., 2022. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 20, 270–284. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>
- Liberatore, G., de Santis, T., Doneddu, P.E., Gentile, F., Albanese, A., Nobile-Orazio, E., 2020. Clinical Reasoning: A case of COVID-19–associated pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 95, 978–983. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010817>
- Liguori, C., Pierantozzi, M., Spanetta, M., Sarmati, L., Cesta, N., Iannetta, M., Ora, J., Mina, G.G., Puxeddu, E., Balbi, O., Pezzuto, G., Magrini, A., Rogliani, P., Andreoni, M.,

- Mercuri, N.B., 2020. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun* 88, 11–16.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.037>
- Lorini, F.L., Di Matteo, M., Gritti, P., Grazioli, L., Benigni, A., Zacchetti, L., Bianchi, I., Fabretti, F., Longhi, L., 2021. Coagulopathy and COVID-19. *European Heart Journal Supplements* 23, E95–E98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab100>
- Luo, W., Liu, X., Bao, K., Huang, C., 2022. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 269, 1731–1740.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-021-10837-7>
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., Hu, B., 2020. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 77, 683.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Nannoni, S., de Groot, R., Bell, S., Markus, H.S., 2021. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke* 16, 137–149.  
<https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
- Ousseiran, Z.H., Fares, Y., Chamoun, W.T., 2023. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and detailed comprehension. *International Journal of Neuroscience* 133, 754–769. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1973000>
- Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Mariette, X., 2021. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol* 17, 315–332.  
<https://doi.org/10.1038/s41584-021-00608-z>
- Sampaio Rocha-Filho, P.A., 2022. Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 62, 650–656. <https://doi.org/10.1111/head.14319>
- Shahjouei, S., Naderi, S., Li, J., Khan, A., Chaudhary, D., Farahmand, G., Male, S., Griessenauer, C., Sabra, M., Mondello, S., Cernigliaro, A., Khodadadi, F., Dev, A., Goyal, N., Ranji-Burachaloo, S., Olulana, O., Avula, V., Ebrahimzadeh, S.A., Alizada, O., Hanci, M.M., Ghorbani, A., Vaghefi far, A., Ranta, A., Punter, M., Ramezani, M., Ostadrahimi, N., Tsivgoulis, G., Fragkou, P.C., Nowrouzi-Sohrabi, P., Karofylakis, E., Tsiodras, S., Neshin Aghayari Sheikh, S., Saberi, A., Niemelä, M., Rezai Jahromi, B.,



- Mowla, A., Mashayekhi, M., Bavarsad Shahripour, R., Sajedi, S.A., Ghorbani, M., Kia, A., Rahimian, N., Abedi, V., Zand, R., 2020. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study. *EBioMedicine* 59, 102939.  
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102939>
- Siahaan, Y.M.T., Puspitasari, V., Pangestu, A., 2022. COVID-19-Associated Encephalopathy: Systematic Review of Case Reports. *Journal of Clinical Neurology* 18, 194.  
<https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.2.194>
- Silva, M.J.A., Ribeiro, L.R., Gouveia, M.I.M., Marcelino, B. dos R., Santos, C.S. dos, Lima, K.V.B., Lima, L.N.G.C., 2023. Hyperinflammatory Response in COVID-19: A Systematic Review. *Viruses* 15, 553. <https://doi.org/10.3390/v15020553>
- Tutal Gursoy, G., Yuksel, H., Mulkem Simsek, I., Oral, S., Erdogan Kucukdagli, F., Karaman, A., Akinci, E., Bastug, A., Guner, H.R., Bektas, H., 2023. Neurological Presentations in Patients with COVID-19 in Cytokine Storm. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 50, 89–95.  
<https://doi.org/10.1017/cjn.2021.247>
- Wesselingh, R., 2023. Prevalence, pathogenesis and spectrum of neurological symptoms in <sc>COVID</sc> 19 and <sc>post</sc> COVID</sc> 19 syndrome: a narrative review. *Medical Journal of Australia* 219, 230–236. <https://doi.org/10.5694/mja2.52063>
- Whittaker, A., Anson, M., Harky, A., 2020. Neurological Manifestations of COVID 19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand* 142, 14–22.  
<https://doi.org/10.1111/ane.13266>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., Cao, B., 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 395, 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)