

Journal Pre-proof

¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia de SARS2-CoV?

Jorge Matías-Guiu Dr Ulises Gomez-Pinedo Paloma
Montero-Escribano Patricia Gomez-Iglesias Jesus Porta-Etessam
Jordi A Matias-Guiu



PII: S0213-4853(20)30065-7
DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nrl.2020.03.001>
Reference: NRL 1400
To appear in: *Neurología*
Received Date: 27 March 2020
Accepted Date: 31 March 2020

Please cite this article as: Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA, ¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia de SARS2-CoV?, *Neurología* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.03.001>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia de SARS2-CoV?

Jorge Matías-Guiu*, Ulises Gomez-Pinedo, Paloma Montero-Escribano, Patricia Gomez-Iglesias, Jesus Porta-Etessam, Jordi A Matias-Guiu, Servicio de Neurología, Instituto de Neurociencias Hospital Clínico San Carlos, San Carlos, IdISSC, Madrid, España.

Correspondencia. Dr. Jorge Matias-Guiu. Hospital Clinico San Carlos. C/ Prof. Martin Lagos s/n. 28040-Madrid. Tel. 34-913303111 Fax 34-913303112. E-mail: neuroi.hcsc@salud.madrid.org

Resumen.

Introducción. Diversas evidencias sugieren que el SARS2-CoV puede penetrar en el SNC. Los autores revisan los datos de la literatura sobre los hallazgos de Coronavirus en el SNC asociado a enfermedades neurológicas.

Desarrollo. En las distintas epidemias con SARS-CoV y MERS-CoV la presencia de cuadros neurológicos es baja, pero se describen cuadros aislados de pacientes. También existen casos asociados a OC43-CoV y 229E-CoV. La existencia de lesiones neurológicas, especialmente desmielinizantes en el modelo MHV-CoV pueden explicar mecanismos de penetración de los CoV en el SNC y especialmente aquellos relacionados con la respuesta inmune, que puede justificar la existencia de CoV en pacientes con Esclerosis Múltiple. Los autores revisan aspectos diferenciales de SARS2-CoV y se plantean si debido al alto número de infectados, el virus puede afectar de forma mayor al SNC.

Conclusión. Aunque la presencia de síntomas neurológicos en las epidemias de CoV es baja, la mayor frecuencia de infectados por SARS2-CoV podría justificar el paso del virus y la posibilidad de clínica neurológica precoz o tardía con mayor incidencia. El seguimiento de los pacientes de la epidemia debe atender con cuidado a la evaluación del SNC.

Palabras clave: Coronaravirus, SARS-CoV, MERS-CoV, Esclerosis Múltiple, SARS2-CoV, Mouse Hepatitis Virus, síntomas neurológicos, SNC.

Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic?**ABSTRACT**

Introduction. There is growing evidence that SARS-CoV-2 can gain access to the central nervous system (CNS). We revise the literature on coronavirus infection of the CNS associated with neurological diseases.

Development. Neurological symptoms were rarely reported in the SARS-CoV and MERS-CoV epidemics, although isolated cases were described. There are also reports of cases of neurological symptoms associated with CoV-OC43 and CoV-229E infection. The presence of neurological lesions, especially demyelinating lesions in the mouse hepatitis virus model, may explain the mechanisms by which

coronaviruses enter the CNS, particularly those related with the immune response. This may explain the presence of coronavirus in patients with multiple sclerosis. We review the specific characteristics of SARS-CoV-2 and address the question of whether the high number of cases may be associated with greater CNS involvement. Conclusion. Although neurological symptoms are not frequent in coronavirus epidemics, the high number of patients with SARS-CoV-2 infection may explain the presence of the virus in the CNS and increase the likelihood of early- or delayed-onset neurological symptoms. Follow-up of patients affected by the SARS-CoV-2 epidemic should include careful assessment of the CNS.

Keywords: Coronavirus; SARS-CoV; MERS-CoV; multiple sclerosis; SARS-CoV-2; mouse hepatitis virus; neurological symptoms; CNS

Texto.

La asociación a coronoravirus que infectaban a humanos estaba asociada a enfermedades menores del sistema respiratorio superior e inferior tanto en niños como adultos. Los cuatro coronavirus humanos endémicos 229E-CoV, NL63-CoV, OC43-CoV y HKU1-CoV han estado considerado entre las causas del resfriado común. Dos de ellos están considerados como α CoV (229E-CoV y NL63-CoV) y dos de ellos como β CoV (OC43-CoV y HKU1-CoV)¹. Dos nuevos coronoravirus, también β CoV (SARS-CoV y MERS-CoV⁹ se han comportado de forma mucho más agresiva, en forma de epidemias con pacientes que presentaron manifestaciones extrapulmonares e incluso muerte. Así, en 2003, SARS-CoV fue identificado como la causa de un cuadro respiratorio grave que apareció por primera vez en la provincia de Guangdong, China, y más tarde, en 2004, MERS-CoV fue el responsable de una epidemia que tuvo su mayor impacto en la Península Arábiga. El 31 de diciembre de 2019, la OMS comunica de casos de neumonía en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, en que se demuestra la presencia de un nuevo CoV, 2019-nCoV (SARS2-CoV), cuya difusión se realiza rápidamente en China y en el resto del mundo y que se encuentra dentro de las características del β -CoV, con una similitud bastante amplia a SARS-CoV. La pandemia por SARS2-CoV está llegando a todo el mundo, con una amplia mortalidad y amplio impacto social que vivimos en la actualidad, y que probablemente acaba afectando a un gran número de personas.

El sistema nervioso central (SNC) es vulnerable, a los virus, y muchos de ellos acaban llegando al cerebro, como virus del herpes², los arbovirus³, sarampión⁴, influenza y el VIH⁵ entre otros. Los coronoravirus también pueden actuar sobre el SNC^{6,7}, y en consecuencia una pandemia con un número tan alto de afectados podría

suponer la aparición de cuadros neurológicos. La presente revisión pretende analizar la información existente sobre la acción de los Coronavirus humanos en el SNC.

Cuadro neurológicos por coronoravirus.

Es indudable que los CoV penetran en el SNC. Se han detectado RNA de CoV en el sistema nervioso central de pacientes con diversas enfermedades neurológicas.^{8,9} y ello ha tenido una traducción clínica en cuadros encefalíticos en niños¹⁰ y también se han observado meningitis, y en el síndrome de Guillain-Barré o otras enfermedades de base neuroinmunitaria ^{11,12,13,14,15}. Asimismo, se han observados en el contexto de infecciones por CoV¹⁶ ¹⁷. Entre los CoV, OC43-CoV ha sido considerado como un virus con mayor capacidad neuroinvasiva, ya que se ha demostrado que invade, se propaga y persiste dentro del SNC en el ratón, afectando directamente a los neuronas.^{18,19} y se ha descrito que utiliza el transporte axonal para su difusión²⁰. OC43-CoV tiene la capacidad de inducir degeneración y muerte celular ^{21,22,23}. En el humano, se han detectado este virus en muestras de cerebro humano de pacientes que padecen enfermedades neurológicas, como Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple, y en sanos. Asimismo, se ha asociado de forma similar a 229E-CoV a la presencia de convulsiones febriles²⁴. Además, OC43-CoV fue detectado en el cerebro de un niño inmunodeficiente que murió de encefalitis²⁵. Ambos virus, OC43-CoV y 229E-CoV tienen la capacidad de entrar en las células de la inmunidad innata^{26,27}

MERS-CoV y SARS-CoV.

SARS-CoV y el MERS-CoV pueden causar una infección grave del tracto respiratorio inferior con síndrome de dificultad respiratoria aguda y manifestaciones extrapulmonares, como diarrea, linfopenia, pruebas de función hepática y renal alteradas, y síndrome de disfunción multiorgánica, tanto entre huéspedes inmunocompetentes como inmunocomprometidos con tasas de mortalidad superior al 10%, aunque existen casos asintomáticos²⁸. Ambos virus han sido responsables de dos epidemias con un número alto de personas contagiadas. La presencia de cuadros neurológicos no ha sido alta en los diferentes estudios, aunque todos ellos analizan la fase inicial de la epidemia. Un estudio retrospectivo en Arabia Saudí se encontró que el 25.7% de los pacientes con MERS desarrollaron confusión y el 8.6% experimentó convulsiones.²⁹ Solo cuatro casos con afectación del sistema nervioso central (encefalomielitis diseminada aguda, accidente cerebrovascular y encefalitis) y un caso con polineuropatía de

enfermedad crítica tienen ha sido reportado para pacientes con MERS^{30,31}. También se ha descrito la presencia síndrome de Guillain Barre y neuropatía periférica de aparición tardía y en algún paciente se describe el cronograma entre la presencia del cuadro infeccioso y el neurológico ³². Existe un caso descrito asociado a una hemorragia cerebral, en que los autores consideran que el paciente no tenía riesgo de presentar el cuadro por otro origen³³. Un estudio in vitro ha observado que MERS-CoV tiene una especial sensibilidad para invadir diversas líneas celulares específicas y halla que entre ellas muestra la capacidad de infectar células neuronales humanas³⁴. La cuestión de que las complicaciones neurológicas halladas con MERS-CoV son de aparición tardía, la ausencia del virus en el LCR y la presencia de cuadros de síndrome de Guillain Barre, no está aclarado y puede estar relacionada con la respuesta inmune ³⁵. Algunos autores han señalado que la falta de hallazgo del virus en muestras biológicas puede ser debido a cuestiones metodológicas³⁶. Durante el brote por SARS-CoV en 2002-2003, la descripción de cuadros neurológicos fue baja ³⁷ y casos aislados³⁸. Se pacientes que desarrollaron polineuropatía axonal al mes después del inicio del SARS, que mejoraron en el seguimiento. También hubo pacientes que experimentaron alteraciones neuromusculares ³⁹, como miopatía ⁴⁰ y rabdomiólisis. SARS fue un cuadro más grave⁴¹, de forma que se ha sugerido que estas alteraciones musculares podrían ser debidas más a la situación crítica de los pacientes que al propio virus. Se describieron también la presencia de ictus^{42,43}.

Coronavirus y esclerosis múltiple.

Los CoV han sido propuestos como una hipótesis de asociación ambiental a la Esclerosis múltiple (EM)⁴⁴. Ello ha sido apoyado por varios argumentos. Se han detectado partículas similares a coronavirus en tejido cerebral autopsiado de un paciente con EM⁴⁵. CoV se han aislado en el cerebro obtenido en la autopsia de dos pacientes con EM⁴⁶ y se ha obtenido RNA en el cerebro de otros pacientes ⁴⁷, ⁴⁸, ⁴⁹. Se ha observado la síntesis intratecal de anticuerpos anti-CoV humanos indicativos de una infección del SNC en pacientes con EM⁵⁰. Se ha detectado RNA de CoV humanos. Se ha hallado RNA de CoV humanos en el LCR de pacientes con EM⁵¹. Desde el punto de vista experimental, se ha demostrado que CoV humanos pueden infectar neuronas, astrocitos y microglia en cultivos primarios⁵² y también a células gliales humanas inmortalizadas⁵³. Es interesante, que CoV humanos pueden infectar células de estirpe oligodendrocitaria y oligodendrocitos ⁵⁴. Asimismo, ha reforzado esta hipótesis el hecho que las infecciones de las vías

respiratorias superiores de origen viral, que pueden estar relacionadas con CoV humanos son un desencadenante importante de los brotes de EM^{55,56}.

El virus de la hepatitis de ratón.

El MHV-CoA es un virus que afecta al ratón⁵⁷ y no al humano que induce trastornos neurológicos^{58,59}, y ello ha posibilitado la creación de un modelo experimental para estudiar el papel de los CoV en el SNC. Las cepas neurotrópicas de MHV pueden invadir el SNC por inoculación intranasal en ratones ⁶⁰ y también por vía sanguínea y ello se ha observado también en primates⁶¹. El paso por la barrera hematoencefalica se ha relacionado con la la producción de interferón-beta por las células epiteliales de la microcirculación cerebral⁶². La infección por MHV-CoV desencadena una encefalomielitis aguda asociada con áreas focales de desmielinización y se ha analizado el papel de la respuesta inmune en su evolución⁶³. La activación de la microglia, la descarga de mediadores inflamatorios generarían un microambiente local del SNC que influiría en la replicación viral y lo que puede conducir a la desmielinización⁶⁴. Es por ello, que la aparición de lesiones desmielinizantes ha sugerido que este modelo podría ser aplicable al conocimiento de la esclerosis múltiple.

La epidemia de SARS2-CoV y la posibilidad de que el cerebro pueda ser reservorio del virus.

Aunque se asemeje, el nuevo virus es distinto a SARS-Cov ⁶⁵, causante de la epidemia actual presenta con diferencias genéticas y estructurales con los anteriores, y forma parte del grupo β CoV. Una de las características de este nuevo virus es que es altamente difundible ⁶⁶ y en mayor medida que SARS-CoV ⁶⁷, propagado por gotas, contacto directo y contacto con objetos infectados, y que se propaga también con personas infectadas asintomáticos ^{68,69,70}. Aunque existen distintos estudios observacionales que han analizado los síntomas de la enfermedad, la presencia de síntomas neurológicos es baja, salvo cefalea y cuadros vestibulares en estudios observaciones ^{71,72,73,74,75,76} y en un estudio específico en pacientes hospitalizados ⁷⁷, o casos aislados ⁷⁸ a pesar que algunos autores han señalado de la posibilidad de que el virus pueda afectar al sistema nervioso central como en SARS-CoV en el que el virus se halló en el cerebro de pacientes ⁷⁹. Algunos datos clínicos parecen apuntar a una características diferenciales como las alteraciones olfatorias, descrita por grupos alemanes por primera vez y la presencia de alucinaciones que no han sido referidas por SARS-CoV ni MERS-CoV. El virus tiene

algunas características que han apoyado que tenga una especial sensibilidad hacia el SNC.

Las principales diferencias estructurales entre SARS-CoV y SARS2-CoV está en la proteína de fusión y en las proteínas accesorias orf3b y orf8. El genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales principales, incluidas la espiga (S), la nucleocápside, la membrana y la envoltura que se requieren para formar la partícula viral completa⁸⁰. Una Gliocoproteína de la proteína S puede ser un desencadenante de enfermedades neurodegenerativa⁸¹. Al ingresar a las células huésped, el genoma viral se traduce en dos poliproteínas precursoras grandes, que se procesan en 16 proteínas no estructurales maduras (nsp1-nsp16) mediante proteinasas virales codificadas por Orf1a, entre otras. Estas nsps realizan una función crucial durante la replicación y transcripción del ARN viral⁸² y Orf3b se ha relacionado con la respuesta inmune⁸³. La subunidad 1 de la proteína de fusión se une también al receptor ACE2 como SARS-CoV, que es el lugar de enlace con el huésped y que ha planteado la posibilidad de crear un modelo experimental para la infección⁸⁴. Un hecho relevante es que el cerebro tiene una expresión alta de receptores de ACE2⁸⁵, lo que ha sugerido que por esta razón en esta epidemia la penetración del virus al SNC puede ser alta⁸⁶. Estudios previos demostraron la correlación positiva de la expresión de ACE2 y la infección de SARS-CoV in vitro⁸⁷. Los virus pueden acceder al SNC, por dos vías, la hematógica, un virus infectará las células endoteliales de la barrera hematoencefálica y la neuronal, aunque también podría diseminarse localmente a través de la placa cribiforme del hueso etmoides. Sin embargo, cruzar la barrera hematoencefálica⁸⁸ es poco probable por el SARS2-CoV debido al tamaño de este virus por lo que es más probable que acceda a través del nervio olfatorio o del trigémino, de manera que la frecuencia de alteraciones olfatorias en la epidemia podría ser un indicación de penetración en el SNC. En el modelo de MHV-CoV, así como el hallazgo de CoV en el cerebro de pacientes puede sugerir que el virus pueda persistir durante períodos prolongados sin ninguna enfermedad neurológica aparente y el cerebro podría ser un reservorio de virus.⁸⁹

Conclusión.

Los CoV son virus que pueden penetrar en el SNC y generar daño, así como mantenerse en él como reservorio. Aunque la presencia de síntomas neurológicos es baja, su existencia puede justificar el paso del virus y la posibilidad de clínica neurológica precoz o tardía con mayor incidencia. En este sentido, los potenciales cuadros neurológicos que podrían hallarse podrían agruparse en los siguientes: 1)

Cuadros asociados a las consecuencias del cuadro infeccioso como el ictus isquémico, aunque la presencia de hemorragia cerebral podría asociarse a la acción del virus sobre el receptor de ACE2; 2) Cuadros asociados a enfermedades oportunistas como se ha observado en las otras epidemias, 3) Cuadros neurológicos asociados al paciente crítico, en aquellos que ingresan en las unidades de intensivos, específicamente alteraciones musculares o rabdomiólisis, 4) Cuadros asociados a la invasión del virus en territorios neurógenos o musculares como las alteraciones olfatorias (olfato y gusto) o miositis, 5) cuadros no clasificables todavía debido a la falta de información como son las alucinaciones. El seguimiento de los pacientes de la epidemia debe atender con cuidado a la evaluación del SNC, tanto desde el punto de vista clínico como pronóstico.

References

¹. Bibliografía.

2 Xu J, Ikezu T. The comorbidity of HIV-associated neurocognitive disorders and Alzheimer's disease: a foreseeable medical challenge in post-HAART era. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009; 4:200–212. doi:10.1007/s11481-008-9136-0

3 Brask J, Chauhan A, Hill RH, Ljunggren HG, Kristensson K. Effects on synaptic activity in cultured hippocampal neurons by influenza A viral proteins. *J Neurovirol* 2005; 11:395–402. doi:10.1080/13550280500186916.

4 Katayama Y, Hotta H, Nishimura A, Tatsuno Y, Homma M. Detection of measles virus nucleoprotein mRNA in autopsied brain tissues. *J Gen Virol*. 1995;76:3201–3204.

5 Xu J, Ikezu T. The comorbidity of HIV-associated neurocognitive disorders and Alzheimer's disease: a foreseeable medical challenge in post-HAART era. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009; 4:200–212. doi:10.1007/s11481-008-9136-0

6 Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res*. 2014;194:145–158.

7 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.

8 Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*. 2000;74:8913–8921

- 9 Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1992;7:153-8.
- 10 Li Y, Li H, Fan R, Wen B, Zhang J, Cao X, et al. Coronavirus Infections in the Central Nervous System and Respiratory Tract Show Distinct Features in Hospitalized Children. *Intervirology*. 2016;59:163-169. doi: 10.1159/000453066
- 11 Yeh E.A., Collins A., Cohen M.E., Duffner P.K., Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*. 2004;113:e73–e76.
- 12 Lau K.K., Yu W.C., Chu C.M., Lau S.T., Sheng B., Yuen K.Y. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg. Infect. Dis*. 2004;10:342–344. doi: 10.3201/eid1002.030638.
- 13 Turgay C., Emine T., Ozlem K., Muhammet S.P., Haydar A.T. A rare cause of acute flaccid paralysis: Human coronaviruses. *J. Pediatr. Neurosci*. 2015;10:280–281. doi: 10.4103/1817-1745.165716
- 14 Sharma K., Tengsupakul S., Sanchez O., Phaltas R., Maertens P. Guillain-Barre syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: A case report. *SAGE Open Med. Case Rep*. 2019;7doi: 10.1177/2050313X19838750.
- 15 Algahtani H., Subahi A., Shirah B. Neurological Complications of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Case Rep. Neurol. Med*. 2016;2016:3502683. doi: 10.1155/2016/3502683.
- 16 Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004;113:e73–e76. doi:10.1542/peds.113.1.e73.
- 17 McGavern DB, Kang SS. Illuminating viral infections in the nervous system. *Nat Rev Immunol* 2011;11:318–329. doi:10.1038/nri2971.
- 18 Jacomy H, Talbot PJ. 2003. Vacuolating encephalitis in mice infected by human coronavirus OC43. *Virology* 315:20–33. doi:10.1016/S0042-6822(03)00323-4
- 19 Jacomy H, Fragoso G, Almazan G, Mushynski WE, Talbot PJ. 2006. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology* 349:335–346. doi:10.1016/j.virol.2006.01.049

- 20 Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J Virol*. 2018;92:e00404-18. doi: 10.1128/JVI.00404-18
- 21 Favreau DJ, Desforges M, St-Jean JR, Talbot PJ. 2009. A human coronavirus OC43 variant harboring persistence-associated mutations in the S glycoprotein differentially induces the unfolded protein response in human neurons as compared to wild-type virus. *Virology* 395:255–267. doi:10.1016/j.virol.2009.09.026.
- 22 Favreau DJ, Meessen-Pinard M, Desforges M, Talbot PJ. 2012. Human coronavirus-induced neuronal programmed cell death is cyclophilin D dependent and potentially caspase dispensable. *J Virol* 86:81–93. doi:10.1128/JVI.06062-11
- 23 Meessen-Pinard M, Le Coupanec A, Desforges M, Talbot PJ. Pivotal Role of Receptor-Interacting Protein Kinase 1 and Mixed Lineage Kinase Domain-Like in Neuronal Cell Death Induced by the Human Neuroinvasive Coronavirus OC43. *J Virol*. 2016 ;91. doi: 10.1128/JVI.01513-1
- 24 Harman KB, Calik M, Karal Y, Isikay S, Kocak O, Ozcelik A, et al. Viral etiological causes of febrile seizures for respiratory pathogens (EFES Study). *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15:496-502. doi: 10.1080/21645515.2018.1526588. E
- 25 Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, Anderson G, Virasami A, Qasim W, et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *N Engl J Med* 2016;375:497–498. doi:10.1056/NEJMc1509458.
- 26 Collins A R. Human macrophages are susceptible to coronavirus OC43. *Adv Exp Med Biol*. 1998;440:635–639
- 27 Patterson S, Macnaughton M R. Replication of human respiratory coronavirus strain 229E in human macrophages. *J Gen Virol*. 1982;60:307–314.
- 28 WHO Mers-Cov Research Group. State of knowledge and data gaps of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in humans. *PLoS Curr*. 2013;5:pii: ecurrents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8
- 29 Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2014;29:301–306.

- 30 Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer AH, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV) Infection. 2015;43:495–501.
- 31 Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological complications of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a report of two cases and review of the literature. *Case Rep Neurol Med*. 2016;2016:3502683.
- 32 Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH, Ahn JY, Kim MK, Choi JP.
- 33 Al-Hameed FM. Spontaneous intracranial hemorrhage in a patient with Middle East respiratory syndrome corona virus.. *Saudi Med J*. 2017 ;38:196-200. doi: 10.15537/smj.2017.2.16255
- 34 Chan JF, Chan KH, Choi GK, To KK, Tse H, Cai JP, et al. Differential cell line susceptibility to the emerging novel human betacoronavirus 2c EMC/2012: implications for disease pathogenesis and clinical manifestation. *J Infect Dis*. 2013;207:1743–1752.
- 35 Talbot P. J., Arnold D., Antel J. P. Virus-induced autoimmune reactions in the CNS. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2001;253:247–271.
- 36 Leland D. S., Ginocchio C. C. Role of cell culture for virus detection in the age of technology. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007;20:49–78. doi: 10.1128/CMR.00002-06.
- 37 Stainsby B, Howitt S, Porr J. Neuromusculoskeletal disorders following SARS: a case series. *J Can Chiropr Assoc*. 2011 ;55:32-9.
- 38 Chao CC. Peripheral nerve disease in SARS: report of a case. *Neurology*. 2003;61:1820–1821.
- 39 Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, Chen YC, Lin YH, Chang SC, et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol*. 2004;61:1669–1673.
- 40 Leung TW, Wong KS, Hui AC, et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol*. 2005;62:1113–1117
- 41 Rainer TH, Lee N, Ip M, et al. Features discriminating SARS from other severe viral respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26:121–129.

- 42 Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, Lim CC, Pang BC, Yeo TT, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS) . J Neurol. 2004;251:1227–1231
- 43 Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. Acta Neurol Taiwan. 2005 ;14:113-9. (abstract)
- 44 Talbot P J. Virus-induced autoimmunity in multiple sclerosis: the coronavirus paradigm. Adv Clin Neurosci. 1997;7:215–233.
- 45 Tanaka R, Iwasaki Y, Koprowski H. Intracisternal virus-like particles in brain of a multiple sclerosis patient. J Neurol Sci. 1976;28:121–126
- 46 Burks J S, DeVald B L, Jankovsky L D, Gerdes J C. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. Science. 1980;209:933–934
- 47 Murray R S, Brown B, Brian D, Cabirac G F. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. Ann Neurol. 1992;31:525–533
- 48 Stewart J N, Mounir S, Talbot P J. Human coronavirus gene expression in the brains of multiple sclerosis patients. Virology. 1992;191:502–505.
- 49 Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL. Coronaviruses in brain tissue from patients with multiple sclerosis. Acta Neuropathol. 2001;101:601-4.
- 50 Salmi A, Ziola B, Hovi T, Reunanen M. Antibodies to coronaviruses OC43 and 229E in multiple sclerosis patients. Neurology. 1982;32:292–295
- 51 Cristallo A, Gambaro F, Biamonti G, Ferrante P, Battaglia M, Cereda P M. Human coronavirus polyadenylated RNA sequences in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. Microbiologica. 1997;2:105–114.
- 52 Bonavia A, Arbour N, Yong V W, Talbot P J. Infection of primary cultures of human neural cells by human coronaviruses 229E and OC43. J Virol. 1997;71:800–806.
- 53 Arbour N, Côté G, Lachance C, Tardieu M, Cashman N R, Talbot P J. Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. J Virol. 1999;73:3338–3350

- 54 Arbour N, Ékandé S, Côté G, Lachance C, Chagnon F, Tardieu M, Cashman N R, Talbot P J. Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. *J Virol.* 1999;73:3326–3337.
- 55 Andersen O, Lygner P E, Bergstrom T, Andersson M, Vahlne A. Viral infections trigger multiple sclerosis relapses: a prospective seroepidemiological study. *J Neurol.* 1993;240:417–422.
- 56 Sibley W A, Bamford C R, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet.* 1985;i:1313–1315.
- 57 Barthold S W, Smith A L. Viremic dissemination of mouse hepatitis virus-JHM following intranasal inoculation of mice. *Arch Virol.* 1992;122:35–44
- 58 Buchmeier MJ, Dalziel RG, Koolen MJ, Lampert PW. 1987. Molecular determinants of CNS virulence of MHV-4. *Adv Exp Med Biol* 218:287–295. doi:10.1007/978-1-4684-1280-2_38.
- 59 Hosking MP, Lane TE. 2010. The pathogenesis of murine coronavirus infection of the central nervous system. *Crit Rev Immunol* 30:119–130. doi:10.1615/CritRevImmunol.v30.i2.20.
- 60 Lavi E, Fishman P S, Highkin M K, Weiss S R. Limbic encephalitis after inhalation of a murine coronavirus. *Lab Investig.* 1988;58:31–36.
- 61 Cabirac G F, Soike K F, Zhang J-Y, Hoel K, Butunoi C, Cai G Y, Johnson S, Murray R S. Entry of coronavirus into primate CNS following peripheral infection. *Microb Pathog.* 1994;16:349–357.
- 62 Bleau C, Filliol A, Samson M, Lamontagne L. Brain Invasion by Mouse Hepatitis Virus Depends on Impairment of Tight Junctions and Beta Interferon Production in Brain Microvascular Endothelial Cells. *J Virol.* 2015 ;89:9896-908. doi: 10.1128/JVI.01501-15
- 63 Savarin C, Bergmann CC. Fine Tuning the Cytokine Storm by IFN and IL-10 Following Neurotropic Coronavirus Encephalomyelitis. *Front Immunol.* 2018 ;9:3022. doi: 10.3389/fimmu.2018.03022
- 64 Chatterjee D, Addya S, Khan RS, Kenyon LC, Choe A, Cohrs RJ, et al. Mouse hepatitis virus infection upregulates genes involved in innate immune responses. *PLoS One.* 2014 ;9:e111351. doi: 10.1371/journal.pone.0111351

- 65 Ceccarelli M, Berretta M, Venanzi Rullo E, Nunnari G, Cacopardo B. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoronaVirus (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:2781-2783. doi: 10.26355/eurrev_202003_20551
- 66 Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- 67 Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect* 2020 doi: 10.1016/j.micinf.2020.01.004.
- 68 Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020 105924. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
- 69 Perr ell a A, Carannante N, Berr ett a M, Rinaldi M, Maturo N, Rinaldi L. Novel Coronavirus 2019 (Sars-CoV2): a global emergency that needs new approaches? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 2162-2164. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20396.
- 70 Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, Wang Y-Y, Xiao G-F, Yan B, Shi Z-L, Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 386-389.
- 71 Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- 72 Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 73 Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

- 74 Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020 ;368: 606. doi: 10.1136/bmj.m606.
- 75 Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
- 76 Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- 77 Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *BMJ*: doi: 10.1101/2020.02.22.20026500
- 78 Filatov A, Sharma P, Hindi F, et al. (March 21, 2020) Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 2020; 12: e7352. doi:10.7759/cureus.7352
- 79 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. doi: 10.1002/jmv.25728.
- 80 Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1–23.
- 81 Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol*. 2014;807:75-96. doi: 10.1007/978-81-322-1777-0_6.
- 82 Narayanan K, Ramirez SI, Lokugamage KG, Makino S. Coronavirus nonstructural protein 1: common and distinct functions in the regulation of host and viral gene expression. *Virus Res*. 2015;202:89–100
- 83 JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. . *Emerg Microbes Infect*. 2020 ;9:221-236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902

- 84 Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, Poon VK, Chan CC, Lee AC, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis*. 2020. 325. doi: 10.1093/cid/ciaa325.
- 85 Li W, Sui J, Huang IC, Kuhn JH, Radoshitzky SR, Marasco WA et al. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology*. 2007;367:367–374. doi: 10.1016/j.virol.2007.04.035
- 86 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. *CS Chem Neurosci*. 2020. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
- 87 Hofmann H, et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004;319:1216–1221. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.05.114.
- 88 Joob B., Wiwanitkit V. Neurologic syndrome due to MERS: is there a possibility that the virus can cross the blood-brain barrier to cause a neurological problem? *Annals of Tropical Medicine and Public Health*. 2015;8: 231. doi: 10.4103/1755-6783.162654
- 89 Sorensen O, Coulter-Mackie M B, Puchalski S, Dales S. *In vivo* and *in vitro* models of demyelinating disease. IX. Progression of JHM virus infection in the central nervous system of the rat during overt and asymptomatic phases. *Virology*. 1984;137:347–357.