

Neuro-COVID 19

Walter Borsini

INTRODUZIONE

L' infezione da Sars-Cov 2 può provocare danno all' ospite attraverso diverse vie patogenetiche. Questo avviene, come è noto, a livello dei vari organi, come il polmone e il cuore, o il sistema nervoso, oltre che a livello sistemico (attraverso i meccanismi della infiammazione sistemica e pro-coagulativi) .

I quadri tipici sono dunque

- sintomi delle vie respiratorie (dalla tosse al distress respiratorio)
- sintomi di infiammazione sistemica (dalla febbre alle alterazioni degli indici di flogosi allo stato procoagulativo)
- sintomi di disregolazione e cedimento multiorgano (dal cuore al sistema nervoso)

Ecco il breve racconto di un caso. Una signora sessantenne ha ospitato a fine febbraio la famiglia della figlia (con genero e nipotino, provenienti dal Veneto). Il genero a inizio marzo ha avuto alcuni giorni di febbre alta e tosse. I medici gli dicono che ha il Covid 19, ma non viene presa alcuna iniziativa diagnostica né terapeutica. Gli viene soltanto consigliato l'autoisolamento spontaneo a domicilio. La signora sviluppa una settimana dopo atassia importante, anosmia e ageusia, che durano oltre un mese, con successivo graduale ritorno alla normalità. Non tosse né febbre. Anche in questo caso si sospetta il COVID 19, ma alla signora non viene praticato il tampone; le viene invece consigliato l'autoisolamento a casa.

Credo che ci siano stati molti casi come questo a marzo, nel periodo di diffusione dell'epidemia.

ANOSMIA/DISGEUSIA: LA VIA NERVOSA RETROGRADA

Particolarmente interessante è la capacità del virus di arrivare al sistema nervoso centrale (SNC) attraverso la via nervosa. Il virus dagli epiteli delle mucose risale al SNC attraverso i filamenti nervosi, sfruttando i meccanismi del trasporto assonale retrogrado.

Che questo avvenga ce lo ha detto la presenza di anosmia/ageusia in molti pazienti.

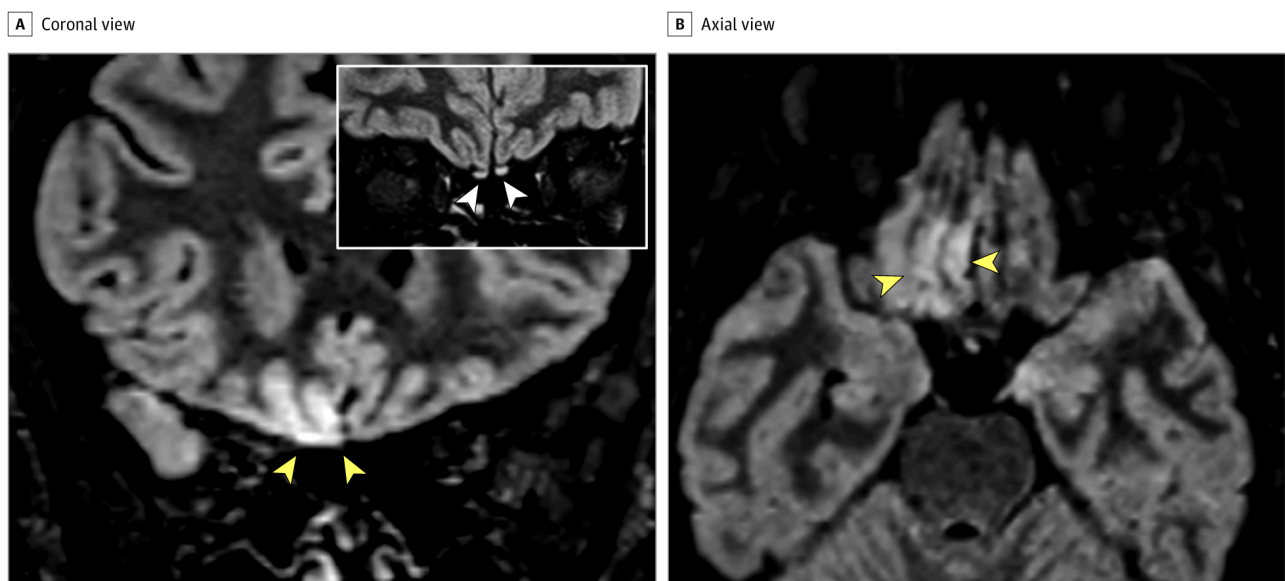
Ci sono due lavori italiani che ci danno informazioni importanti sulla frequenza e precocità di questi sintomi nei pazienti COVID 19 ¹⁻²

- Anosmia/ageusia sono sintomi frequenti quanto la tosse e la febbre (40-60% dei casi)
- Sono più frequenti nelle donne
- Sono rilevabili sia nei pazienti in isolamento domiciliare che nei ricoverati
- Quasi sempre sono sintomi precoci

- Si è associata PCR elevata, quando è stata testata

L' anosmia è un sintomo soggettivo, ma adesso c'è la documentazione obiettiva del coinvolgimento del sistema nervoso centrale nei soggetti con questo sintomo. Pubblicato da pochi giorni su Jama³, un lavoro italiano mostra alterazioni di segnale nel giro retto e nel bulbo olfattorio di una donna di 25 anni positiva al tampone per Sars Cov2, nei primi giorni dalla comparsa del sintomo anosmia, associato a mal di gola, senza febbre né altri sintomi respiratori significativi. La fibronscopia nasale e la TAC del massiccio facciale e torace sono negativi. La paziente ha recuperato dall' anosmia lentamente e al follow up a 28 giorni le alterazioni di segnale erano regredite a livello della corteccia, mentre il bulbo olfattivo appariva leggermente assottigliato (FIG 1).

FIG 1



Coronal (A) and axial (B) reformatted 3-dimensional fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images showing cortical hyperintensity in the right gyrus rectus (yellow arrowheads in A and B). In the inset in A, a coronal 2-dimensional FLAIR image shows subtle hyperintensity in the bilateral olfactory bulbs (white arrowheads). The cortical hyperintensity is present only in the posterior portion of the right gyrus rectus (B). Accordingly, the cortical hyperintensity of the right gyrus rectus is evident in the more posterior coronal image (A) and not in the anterior coronal one (inset).

JAMA Neurol 2020 May 29 **Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia** Letterio S Politi^{1,2,3}, Ettore Salsano⁴, Marco Grimaldi¹ PMID: 32469400 DOI: [10.1001/jamaneurol.2020.2125](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2125)

Abbiamo prove che il virus arrivi nel sistema nervoso centrale attraverso questa via? Solo nell' animale da esperimento, nel topo, dopo iniezione intra-nasale di un coronavirus diverso da Sars Cov2. Le particelle del virus sono rapidamente viste nel bulbo olfattivo e il giorno dopo arrivano nelle strutture profonde del polo temporale (lobo piriforme)⁴.

Si ritiene che molte cellule non neuronali nell' epitelio olfattivo esprimano ACE2 e TMPRSS2 (type II transmembrane serine protease), molecole che collaborano nel favorire l'ingresso del virus nelle cellule. Per tagliare la proteina virale della spicola, SARS-CoV-2 si avvale di un enzima dell'ospite detto furina, che abbonda nel tratto respiratorio. ACE2 è espresso nel SNC nel centro midollare cardio-respiratorio, la cui invasione potrebbe contribuire alla insufficienza respiratoria dei pazienti critici. Una volta che il virus è arrivato nel cervello può diffondersi lungo vie neurotrasmettitoriali specifiche. SARS-CoV and MERS provocano la morte neuronale nel centro respiratorio bulbare

anche attraverso una up regolazione citochinica. Tutte Queste informazioni derivano da studi fatti su altri coronavirus e non direttamente da Sars CoV 2 ⁵⁻⁶⁻⁷

Visto che ACE2 è molto espresso anche nell' epitelio intestinale, è stato ipotizzato che Sars Cov 2 potrebbe usare la via nervosa retrograda per raggiungere il SNC anche a partire dalla mucosa intestinale ⁸⁻⁹⁻¹⁰

Non conosciamo niente sulle modalità del trasporto intra-assonale di Sars Cov2. E' probabile che anche il trasporto intra-assonale di Sars Cov2 sia legato a meccanismi molto specifici e strutturati nel corso dell'evoluzione umana (o della co-evoluzione tra umani e virus?), come quelli ben noti utilizzati ad es. dall' Herpes simplex virus.

Per concludere, vista la sua frequenza, precocità e relativa specificità, l'anosmia potrebbe essere un sintomo chiave per la medicina del territorio, per indurre il sospetto di COVID 19, e attivare così le opportune procedure diagnostiche, terapeutiche e di prevenzione della diffusione dell'epidemia.

ENCEFALO(MIELITI) INFETTIVE E DISIMMUNI: LA VIA EMATOGENA E LINFATICA

La confusione mentale e febbre di molti pazienti COVID 19 critici ha fatto pensare a frequenti casi di encefaliti in corso di COVID 19. In attesa di studi mirati, meglio parlare in questi casi di **Encefalopatia Tossica dei pazienti COVID 19 critici**

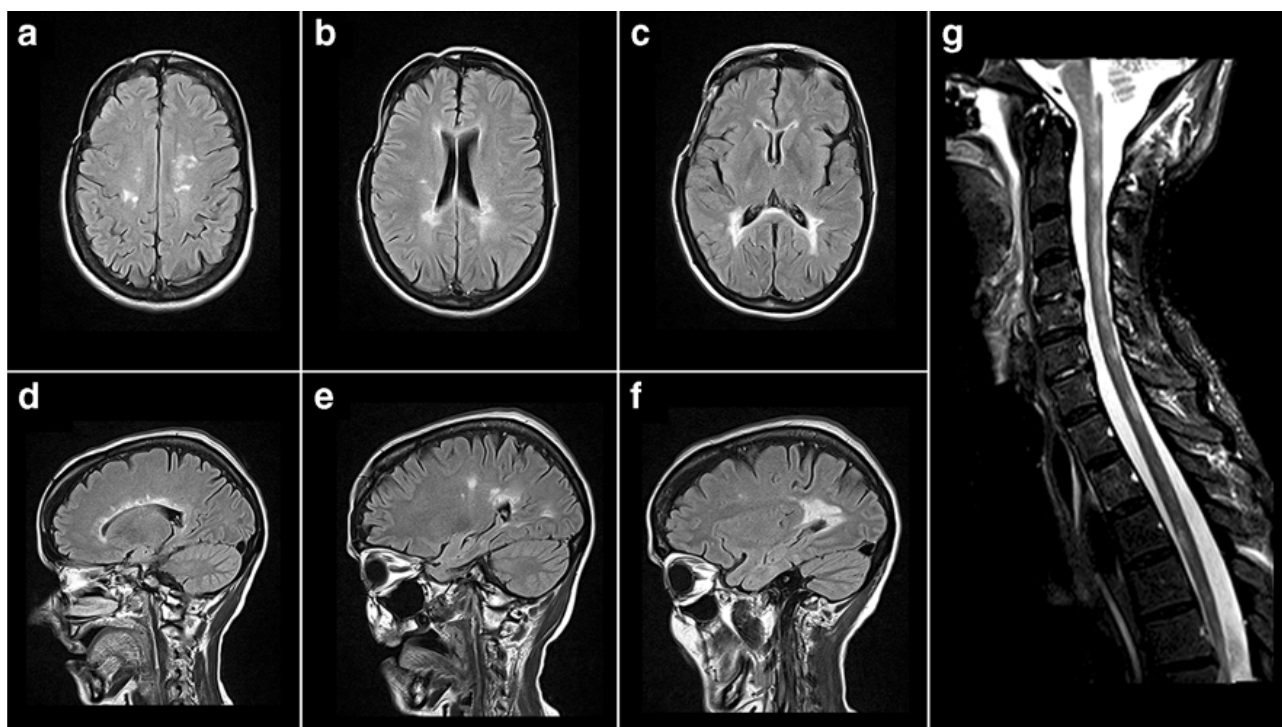
La diagnosi di encefalite infettiva richiede la **documentazione del virus nel liquor; questa positività è riportata solo in 2 casi**. Uno di questi alla RM mostrava interessamento dell'ippocampo e delle strutture temporali mesiali

Anche le encefaliti disimmuni si associano spesso a confusione mentale e febbre (encefalite limbica, da anticorpi anti-antigeni neuronali) ma non sempre (encefalomieliti di tipo demielinizzante).

Quadri di encefaliti disimmuni correlati al COVID 19 sono stati descritti aneddoticamente, e vanno considerati in realtà forme la cui natura non è ancora definita in maniera certa. Ne è un esempio il caso che segue, descritto in un lavoro italiano, e che viene interpretato dagli autori come una forma para-infettiva di encefalomielite ¹¹.

Si tratta di una donna di 53 anni, che ha mostrato anosmia precoce. Successivamente viene portata in ospedale, dove arriva con le sue gambe, anche se era stata trovata a casa priva di coscienza. E' presente un focus epilettogeno temporale ds (pregresso intervento per aneurisma). Nel giro di ore va in distress respiratorio grave, perde coscienza e viene intubata. La paziente risulta positiva al Sars- Cov2, con polmonite atipica. Indici di flogosi marcatamente aumentati. L' esame del liquor è negativo (compresi es ematochimico, BO e PCR per il virus). **La RM encefalo e midollo mostra lesioni demielinizzanti diffuse, che non prendono il contrasto (FIG. 2). Trattata con steroidi, con ottima risposta polmonare e generale; la signora è guarita senza deficit.** Non è specificato se è stato fatto un controllo RM a distanza

FIG 2



Head-MRI Flair axial view (a), (b), (c), and sagittal view (d), (e), (f): numerous periventricular white matter alterations, confluent with each other and compatible with demyelinating lesions, adjacent to the temporal, frontal and occipital horns and to the trigones, hyperintense in T2, without restriction of diffusion and without contrast enhancement; cervical and dorsal MRI T2WI sagittal view (g): numerous focal hyperintense intramedullary signal alterations in T2 and without contrast enhancement, located at the bulb-medullary junction, at C2 and from C3 to Th 6

Acta Neurochir (Wien) 2020 May 4;1-4. SARS-CoV-2 Can Induce Brain and Spine Demyelinating Lesions [Luca Zanin¹](#), [Giorgio Saraceno¹](#), [Pier Paolo Panciani²](#), [Giulia Renisi³](#), [Liana Signorini³](#), [Karol Migliorati¹](#), [Marco Maria Fontanella¹](#) PMID: 32367205 PMCID: [PMC7197630](#) DOI: [10.1007/s00701-020-04374-x](#) Free PMC article

Al momento non ci sono dati clinici significativi per l'associazione tra Sars CoV2 e SM.

Ci sono diverse segnalazioni di polineuropatia acuta a tipo sindrome di Guillain Barré in pazienti infetti da SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. La maggior parte di questi pazienti sono stati trovati in area critica. L' intervallo tra esordio della malattia virale e lo sviluppo della polineuropatia acuta è stato in questi casi di circa 10 giorni. Le Immunoglobuline endovena sono state il trattamento di scelta.

Molti pazienti COVID 19 sviluppano la **neuromiopia del paziente critico**, che presenta decorso estremamente lungo e difficile, anche dal punto di vista riabilitativo.

IPERCOAGULABILITA', DISREGOLAZIONE CARDIACA E STROKE

Dedichiamoci adesso agli eventi cerebrovascolari acuti come il TIA/stroke, con uno sguardo al problema dell'ipertensione arteriosa e della disregolazione cardiaca.

Abbiamo già parlato dell'encefalopatia tossica. L' encefalopatia tossica è presente nei quadri avanzati di malattia e il meccanismo sottostante è multifattoriale, correlato tra le altre cose alla presenza di ipercoagulabilità diffusa.

Nella encefalopatia tossica il quadro clinico si associa a confusione mentale ed è supportato da un'aggressione multifattoriale al sistema nervoso centrale, su base tossico-metabolica e ipossica, ma anche discoagulativa, tromboembolica e microvascolare.

La **MRI dell' encefalo** in 26 casi con questo tipo di encefalopatia mostrava nuove lesioni aspecifiche nel 44% , una trombosi di un seno venoso in 1 , e un infarto esteso in un altro. In tutti il liquor era non significativo con PCR per il virus negativa. Su 20 **autopsie**, sempre in casistiche di questo genere, si sono trovati microtrombi e infarti in 6 cervelli ¹². Insomma non si sono trovate evidenze di encefalite da infezione da Sars Cov 2, in queste forme severe con confusione mentale e coinvolgimento del sistema nervoso centrale.

Lo stroke ischemico è una componente di queste forme critiche, severe, di malattia. Anche in questo caso si trovano report aneddotici e non studi sistematici, nonostante che i centri clinici in Italia e all' estero abbiano ormai casistiche estese.

L' articolo dei colleghi cinesi che descrive 14 stroke su 214 pazienti è stato il primo a richiamare l'attenzione su questa complicanza. Questo articolo mette già in evidenza che i pazienti con forme gravi di COVID 19 hanno maggior rischio di sviluppare malattie cerebrovascolari acute, specialmente in concomitanza di ipotensione, disritmie e cardiopatie. Il meccanismo prevalente dello stroke in questi casi è cardioembolico, o di occlusione dei grossi vasi. E' probabilmente presente anche una endotelite, associata a ipercoagulabilità che contribuisce agli eventi ischemici e emorragici cerebrali.

Significativo è un successivo report¹³ di 4 casi di stroke in COVID 19, che mostrava come lo stroke (un infarto esteso da chiusura trombo-embolica di un grosso vaso, in un caso la carotide interna ds) complicasse forme già gravi di malattia, in soggetti anziani, con molti fattori di rischio. Tre di questi 4 casi esitavano in morte. La quarta paziente, una donna di 88 anni, aveva un infarto lacunare temporale sin associato a indici di flogosi alterati, in assenza di sintomi maggiori della malattia, ed era l'unica che sopravviveva in questa casistica.

COMORBIDITA', IPERTENSIONE ARTERIOSA E DECORSO SEVERO

Il rischio di morire in ospedale, in caso di pazienti critici, è stato studiato in una casistica americana, e i fattori di incremento del rischio sono risultati nell' ordine: polmonite interstiziale o malattia polmonare cronica ostruttiva (HR 2.94), malattia cronica cardiaca (HR 1.76), ipertensione arteriosa preesistente (HR 1.58), età e diabete (HR 1.31) e sesso maschile (HR 1.13) ¹⁴ **(FIG. 3)**

L' ipertensione arteriosa preesistente ha un impatto negativo sulla sopravvivenza, ma inferiore a quello di altre malattie, come l'interessamento polmonare acuto o cronico e le malattie cardiache croniche. E' da riconsiderare la nozione comune che l'ipertensione arteriosa preesistente sia il principale fattore di rischio per la mortalità intraospedaliera da COVID 19, nozione enfatizzata dal ben noto grafico che si può vedere sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità ¹⁵ **(FIG 4)**. L'elevata frequenza di ipertensione arteriosa tra i deceduti per COVID 19 è in buona parte riflesso dell'elevata frequenza di ipertensione arteriosa nell'età avanzata.

FIG 3

Malati critici a New York: Rischio di morire

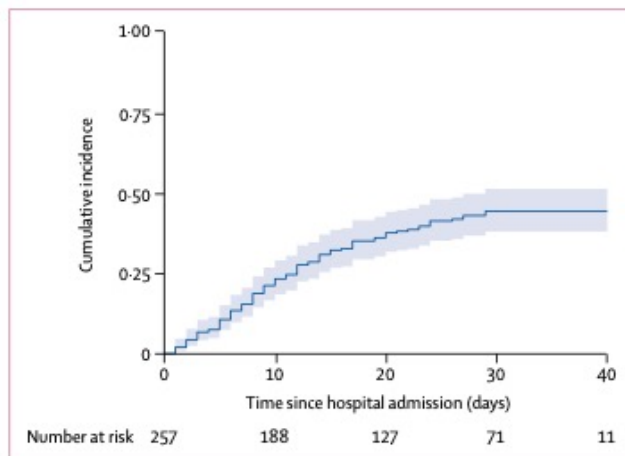


Figure 1: Kaplan-Meier cumulative incidence curve for in-hospital death among critically ill patients with COVID-19

Parametro	HR per morte intraospedaliera
Polmonite interstiziale o malattia polmonare cronica ostruttiva	2,94
Malattia cronica cardiaca	1,76
Iipertensione	1,58
Età, diabete	1,31
M	1,13

Lancet 2020 May 19;S0140-6736(20)31189-2. **Epidemiology, Clinical Course, and Outcomes of Critically Ill Adults With COVID-19 in New York City: A Prospective Cohort Study** Matthew J Cummings¹, Matthew R Baldwin¹, Darryl Abrams¹, Samuel D Jacobson², Benjamin J Meyer², Elizabeth M Balough², Justin G Aaron³, Jan Claassen⁴, LeRoy E Rabbani⁵, Jonathan Hastie⁶, Beth R Hochman⁷, John Salazar-Schicchi¹, Natalie H Yip¹, Daniel Brodie¹, Max R O'Donnell⁸ PMID: PMC7237188 DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2) Free PMC article

Un altro interessante lavoro ci mostra i parametri di laboratorio che sono stati trovati associati al rischio di morte in ospedale nei pazienti critici, e che sono IL-6, Ferritina, Troponina ad alta sensibilità, NTproBNP, PCR, DDimero¹⁶. Come si vede sono indici di infiammazione, ipercoagulabilità e disfunzione cardiaca.

ACE2/ACE E DECORSO SEVERO DI COVID 19: LA DOPPIA FACCIA DI ACE 2

Il sistema renina angiotensina è modulato dall' equilibrio tra due vie, quella che attraverso **ACE produce angiotensina II** e è orientata in senso vasocostrittivo, pro-flogistico e pro-fibrotico, e quella che attraverso **ACE2 vi si contrappone, orientata verso la vasodilatazione e l'inibizione dei processi flogistici**¹⁷ (FIG 5).

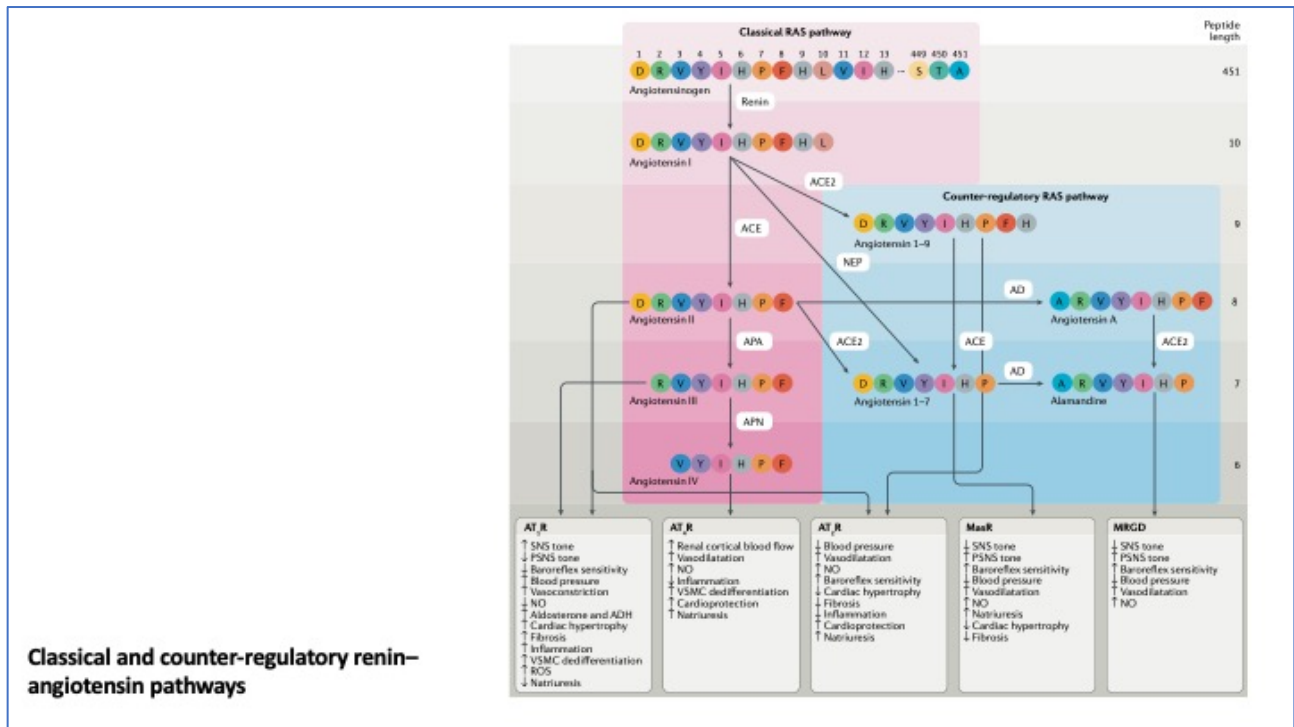
ACE2, in questa visione condivisa da molti autori, ha quindi un ruolo ambiguo nell' infezione da Sars Cov 2, perché da un lato apre la porta al virus, dall' altro difende l'organismo dagli effetti del virus stesso.

ACE2 è la porta d' ingresso principale attraverso cui Sars Cov 2 entra nelle cellule, probabilmente senza differenza tra maschi e femmine.

La via ACE2 viene disattivata dal virus

Il conseguente prevalere di ACE su ACE2 orienta il soggetto verso le forme severe di malattia, in particolare nei soggetti con **pregressa ipertensione arteriosa**. E' prevedibile, anche se non documentato con certezza, il ruolo protettivo del trattamento dell'ipertensione arteriosa con Ace-inibitori e sartani.

FIG 5



Nat Rev Cardiol 2020 Feb;17(2):116-129. doi: 10.1038/s41569-019-0244-8. Epub 2019 Aug 19. Counter-regulatory Renin-Angiotensin System in Cardiovascular Disease [Maria Paz Ocaranza](#)¹, [Jaime A Riquelme](#)², [Lorena García](#)², [Jorge E Jalil](#)¹, [Mario Chiong](#)², [Robson A S Santos](#)³, [Sergio Lavandero](#)^{4,5,6} PMID: 31427727 PMCID: [PMC7097090](#) DOI: [10.1038/s41569-019-0244-8](#) [Free PMC article](#)

Non conosciamo ancora a sufficienza come varia l'espressione di ACE/ACE2 nei tessuti umani in relazione all'età e al sesso, anche se diversi autori sostengono una minor efficacia protettiva di ACE2 nei maschi e nelle età più avanzate.

In un'ipotesi speculativa, si potrebbe pensare che l'efficienza protettiva del sistema ACE2 vari con l'età e il sesso, mostrandosi meno efficiente nei maschi adulti rispetto alle donne.

Nell'età più avanzate la minor efficienza di ACE 2 nei maschi si mantiene ma la differenza con le donne si attenua per la compresenza di molti altri fattori.

In sintesi, questa ipotesi (se verificata) potrebbe individuare nel rapporto funzionale ACE2/ACE un fattore capace di influenzare il decorso del COVID 19. L'attività efficace di ACE2 sarebbe funzione diretta dell'espressione tissutale, a sua volta dipendente da età e sesso, e funzione inversa dell'inattivazione dovuta alla carica virale legata.

POSTUMI DEL COVID 19

Presi ancora nella gestione dell' impatto improvviso e violento dell' epidemia, non si conosce ancora molto sulle conseguenze a distanza dell'infezione da Sars-CoV2. C'è molta preoccupazione dei cardiologi per conseguenze ed esiti di eventuali miocarditi, anche passate inosservate nel contesto acuto dell'infezione, così come degli pneumologi, per possibili esiti in fibrosi. Sicuramente molti pazienti COVID 19 che sono stati in terapia intensiva si presenteranno successivamente nelle strutture di Riabilitazione con difficoltà di lunga durata nel recupero motorio e trofico post-neuro-miopia del paziente critico.

Non si hanno informazioni su esiti a distanza di tipo cognitivo o psichiatrico.

Riserve del virus potrebbero restare per molto tempo nel liquido seminale, nelle feci e forse nel sistema nervoso. Non abbiamo però elementi per prevedere gravi conseguenze a distanza come il parkinsonismo post-encefalitico, che complicò a distanza di molti anni l'epidemia di encefalite letargica, associata all' epidemia influenzale degli anni 1917-19 (Spagnola).

BIBLIOGRAFIA

1. **Subjective Neurological Symptoms Frequently Occur in Patients With SARS-CoV2 Infection** [Claudio Liguori](#)¹, [Mariangela Pierantozzi](#)², [Matteo Spanetta](#)³, [Loredana Sarmati](#)⁴, [Novella Cesta](#)⁵, [Marco Iannetta](#)⁴, [Josuel Ora](#)⁶, [Grazia Genga Mina](#)⁷, [Ermanno Puxeddu](#)⁸, [Ottavia Balbi](#)⁷, [Gabriella Pezzuto](#)⁶, [Andrea Magrini](#)⁷, [Paola Rogliani](#)⁸, [Massimo Andreoni](#)⁴, [Nicola Biagio Mercuri](#)⁹ *Brain Behav Immun* 2020 May 13;S0889-1591(20)30876-X. PMID: 32416289 PMCID: [PMC7235586](#) DOI: [10.1016/j.bbi.2020.05.037](#) **Free PMC article**
2. **Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection.** Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, Boscolo-Rizzo P. *JAMA*. 2020 Apr 22;323(20):2089-90. doi: 10.1001/jama.2020.6771. Online ahead of print. PMID: 32320008 **Free PMC article**.
3. **Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia** [Letterio S. Politi, MD](#)^{1,2,3}; [Ettore Salsano, MD](#)⁴; [Marco Grimaldi, MD](#)¹ *Images in Neurology JAMA Neurol*. Published online May 29, 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2125
4. **Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43** [Mathieu Dubé](#)^{#1}, [Alain Le Coupanec](#)^{#1}, [Alan H M Wong](#)^{2,3}, [James M Rini](#)^{2,3}, [Marc Desforages](#)⁴, [Pierre J Talbot](#)⁴ *J Virol* 2018 Aug 16;92(17):e00404-18. PMID: 29925652 PMCID: [PMC6096804](#) DOI: [10.1128/JVI.00404-18](#) **Free PMC article**
5. **SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection** [Rafal Butowt](#)¹, [Katarzyna Bilinska](#)¹ *ACS Chem Neurosci* 2020 May 6;11(9):1200-1203. PMID: 32283006 PMCID: [PMC7160911](#) DOI: [10.1021/acscchemneuro.0c0017](#) **Free PMC article**
6. https://www.lescienze.it/news/2020/05/08/news/sars-cov-2_biologia_meccanismi_origine_mutazioni-4725140/
7. **Neurological Manifestations of COVID-19 and Other Coronavirus Infections: A Systematic Review** [V Montalvan](#)¹, [J Lee](#)², [T Bueso](#)², [J De Toledo](#)², [K Rivas](#)³ *Clin Neurol Neurosurg* 2020 Jul;194:105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921. Epub 2020 May 15. PMID: 32422545 PMCID: [PMC7227498](#) DOI: [10.1016/j.clineuro.2020.105921](#) **Free PMC article**
8. **Temporal Correlation Between Neurological and Gastrointestinal Symptoms of SARS-CoV-2** [Mehmet Bostancıkloğlu](#)¹ *Inflamm Bowel Dis* 2020 May 22;izaa131 PMID: 32440692 DOI: [10.1093/ibd/izaa13](#)
9. **Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis** [I Hamming](#)¹, [W Timens](#), [M L C Bulthuis](#), [A T Lely](#), [G J Navis](#), [H van Goor](#) *J Pathol* 2004 Jun;203(2):631-7. PMID: 15141377 PMCID: [PMC7167720](#) DOI: [10.1002/path.1570](#) **Free PMC article**
10. **Single Cell RNA Sequencing of 13 Human Tissues Identify Cell Types and Receptors of Human Coronaviruses** [Furong Qi](#)¹, [Shen Qian](#)¹, [Shuye Zhang](#)², [Zheng Zhang](#)³ PMID: 32199615 PMCID: [PMC7156119](#) DOI: [10.1016/j.bbrc.2020.03.044](#) *Biochem Biophys Res Commun* 2020 May 21;526(1):135-140. **Free PMC article**
11. **SARS-CoV-2 Can Induce Brain and Spine Demyelinating Lesions** [Luca Zanin](#)¹, [Giorgio Saraceno](#)¹, [Pier Paolo Panciani](#)², [Giulia Renisi](#)³, [Liana Signorini](#)³, [Karol Migliorati](#)¹, [Marco Maria Fontanella](#)¹ *Acta Neurochir (Wien)* 2020 May 4;1-4. PMID: 32367205 PMCID: [PMC7197630](#) DOI: [10.1007/s00701-020-04374-x](#) **Free PMC article**

12. Review **Free Access COVID -19: a global threat to the nervous system** [Igor. J Koralnik M.D.](#) [Kenneth L. Tyler M.D.](#) :07 June 2020 <https://doi.org/10.1002/ana.25807>
13. **COVID-19 Presenting as Stroke** [Akshay Avula¹](#), [Krishna Nalleballe²](#), [Naureen Narula³](#), [Steven Sapozhnikov⁴](#), [Vasuki Dandu²](#), [Sudhamshi Toom⁵](#), [Allison Glaser⁶](#), [Dany Elsayegh³](#) Brain Behav Immun 2020 Apr 28;S0889-1591(20)30685-1. PMID: 32360439 PMCID: [PMC7187846](#) DOI: [10.1016/j.bbi.2020.04.077](#) **Free PMC article**
14. **Epidemiology, Clinical Course, and Outcomes of Critically Ill Adults With COVID-19 in New York City: A Prospective Cohort Study** [Matthew J Cummings¹](#), [Matthew R Baldwin¹](#), [Darryl Abrams¹](#), [Samuel D Jacobson²](#), [Benjamin J Meyer²](#), [Elizabeth M Balough²](#), [Justin G Aaron³](#), [Jan Claassen⁴](#), [LeRoy E Rabbani⁵](#), [Jonathan Hastie⁶](#), [Beth R Hochman⁷](#), [John Salazar-Schicchi¹](#), [Natalie H Yip¹](#), [Daniel Brodie¹](#), [Max R O'Donnell⁸](#) Lancet 2020 May 19;S0140-6736(20)31189-2. PMCID: [PMC7237188](#) DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](#) **Free PMC article**
15. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia#3>
16. **COVID-19 and the Heart** [Akbarshakh Akhmerov¹](#), [Eduardo Marbán¹](#) Circ Res 2020 May 8;126(10):1443-1455. PMID: 32252591 DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.120.317055](#)
17. **Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease.** Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Santos RAS, Lavandero S. Nat Rev Cardiol. 2020 Feb;17(2):116-129. doi: 10.1038/s41569-019-0244-8. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31427727 **Free PMC article.** Review.

