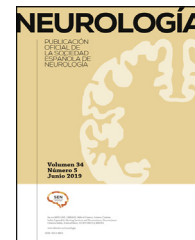




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



REVISIÓN

¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2?



J. Matías-Guiu*, U. Gomez-Pinedo, P. Montero-Escribano, P. Gomez-Iglesias, J. Porta-Etessam y J.A. Matias-Guiu

Servicio de Neurología, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínico San Carlos, San Carlos, IdISSC, Madrid, España

Recibido el 27 de marzo de 2020; aceptado el 31 de marzo de 2020

Accesible en línea el 6 de abril de 2020

PALABRAS CLAVE

Coronavirus;
SARS-CoV;
MERS-CoV;
Esclerosis múltiple;
SARS-CoV-2;
Virus murino de la hepatitis;
Síntomas neurológicos;
Sistema nervioso central

Resumen

Introducción: Diversas evidencias sugieren que el SARS-CoV-2 puede penetrar en el sistema nervioso central (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 SARS-CoV-2 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 SARS-CoV-2 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.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Coronavirus;
SARS-CoV;
MERS-CoV;
Multiple sclerosis;

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.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: neurol.hcsc@salud.madrid.org (J. Matias-Guiu).

SARS-CoV-2;
 Mouse hepatitis virus;
 Neurological
 symptoms;
 Central nervous
 system

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. © 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Neurología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La asociación a coronavirus que infectaban a humanos estaba asociada a enfermedades menores del sistema respiratorio superior e inferior tanto en niños como en adultos. Los 4 coronavirus humanos endémicos 229E-CoV, NL63-CoV, OC43-CoV y HKU1-CoV han estado considerados entre las causas del resfriado común. Dos de ellos están considerados como α CoV (229E-CoV y NL63-CoV) y 2 de ellos como β CoV (OC43-CoV y HKU1-CoV)¹. Dos nuevos coronavirus, 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 (SARS-CoV-2), 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 SARS-CoV-2 está llegando a todo el mundo, con una amplia mortalidad y un amplio impacto social que vivimos en la actualidad, y que probablemente acabará 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 el virus del herpes², los arbovirus³, el sarampión⁴, la influenza y el VIH⁵, entre otros. Los coronavirus 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 existe sobre la acción de los coronavirus humanos en el SNC.

Cuadro neurológicos por coronavirus

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 u otras enfermedades de base neuroinmunitaria¹¹⁻¹⁵. Asimismo, se han observado en el contexto de infecciones por CoV^{16,17}. 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 celular²¹⁻²³. En el humano se ha detectado este virus en muestras del cerebro humano de pacientes que padecen enfermedades neurológicas como Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple (EM), 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 2 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 Saudita se encontró que el 25,7% de los pacientes con MERS desarrollaron confusión y el 8,6% experimentó convulsiones²⁹. Solo 4 casos con afectación del SNC (encefalomielitis diseminada aguda, accidente cerebrovascular y encefalitis) y un caso con polineuropatía de enfermedad crítica ha sido reportado para pacientes con MERS^{30,31}. También se ha descrito la presencia síndrome de Guillain-Barré y neuropatía periférica de aparición tardía, y en algún paciente se describe el cronograma entre la presencia del cuadro infeccioso y el neurológico³². Existe un caso descrito asociado a una hemorragia cerebral en la 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-Barré no está aclarado y puede estar relacionada con la respuesta inmune³⁵. Algunos autores han señalado que la falta de hallazgos 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 baja³⁷ y con casos aislados³⁸. Seis pacientes que desarrollaron polineuropatía axonal al mes después del inicio del SARS mejoraron en el seguimiento. También hubo pacientes que experimentaron alteraciones neuromusculares³⁹ como miopatía⁴⁰ 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 EM⁴⁴. Ello ha sido apoyado por varios argumentos. Se han detectado partículas similares a coronavirus en el tejido cerebral autopsiado de un paciente con EM⁴⁵. CoV se han aislado en el cerebro obtenido en la autopsia de 2 pacientes con EM⁴⁶ y se ha obtenido RNA en el cerebro de otros pacientes⁴⁷⁻⁴⁹. 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 microglía en cultivos primarios⁵², y también a células gliales humanas inmortalizadas⁵³. Es interesante que CoV humanos pueden infectar células de estirpe oligodendrocitaria y oligodendrocios⁵⁴. 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 ratones⁶⁰ y también por vía sanguínea, y ello se ha observado también en primates⁶¹. El paso por la barrera hematoencefálica se ha relacionado con 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 microglía, 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 EM.

La epidemia de SARS-CoV-2 y la posibilidad de que el cerebro pueda ser reservorio del virus

Aunque se asemeje, el nuevo virus es distinto a SARS-CoV⁶⁵, causante de la epidemia actual presenta 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 difundible⁶⁶ y en mayor medida que SARS-CoV⁶⁷, propagado por gotas, contacto directo y contacto con objetos infectados, y que se propaga también con personas infectadas asintomáticos⁶⁸⁻⁷⁰. 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 observacionales⁷¹⁻⁷⁶, y en un estudio específico en pacientes hospitalizados⁷⁷ o casos aislados⁷⁸ 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 pacientes⁷⁹. Algunos datos clínicos parecen apuntar a unas 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 SARS-CoV-2 está en la proteína de fusión y en las proteínas accesorias ORF3b y ORF8. El genoma del virus codifica 4 proteínas estructurales principales, incluidas la espiga (S), la nucleocápside, la membrana y la envoltura que se requieren para formar la partícula viral completa⁸⁰. Una glicoproteína de la proteína S puede ser un desencadenante de enfermedades neurodegenerativas⁸¹. Al ingresar a las células huésped, el genoma viral se traduce en 2

poliproteínas precursoras grandes que se procesan en 16 proteínas no estructurales maduras (NSP1-NSP16) mediante proteinasas virales codificadas por ORF1a, entre otras. Estas nsp5 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 vitro*⁸⁷. Los virus pueden acceder al SNC por 2 vías, la hematogena, 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 SARS-CoV-2 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 virus⁸⁹.

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 rhabdomiólisis; 4) Cuadros asociados a la invasión del virus en territorios neurógenos o musculares como las alteraciones olfatorias (olfato y gusto) o miositis y 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.

Bibliografía

- Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018;100:163–88, <http://dx.doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001>.
- 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;4:200–12, <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-008-9136-0>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1080/13550280500186916>.
- Katayama Y, Hotta H, Nishimura A, Tatsuno Y, Homma M. Detection of measles virus nucleoprotein mRNA in autopsied brain tissues. *J Gen Virol.* 1995;76:3201–4.
- 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;4:200–12, <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-008-9136-0>.
- Desforges M, le Coupance A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human coronaviruses: Viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014;194:145–58.
- Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:386, <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2018.00386>.
- Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol.* 2000;74:8913–21.
- Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1992;7:153–8.
- 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;59:163–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000453066>.
- 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:e73–6.
- Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:342–4, <http://dx.doi.org/10.3201/eid1002.030638>.
- Turgay C, Emine T, Ozlem K, Muhammet SP, Haydar AT. A rare cause of acute flaccid paralysis: Human coronaviruses. *J. Pediatr. Neurosci.* 2015;10:280–1, <http://dx.doi.org/10.4103/1817-1745.165716>.
- 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;7, <http://dx.doi.org/10.1177/2050313X19838750>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3502683>, 3502683.
- 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:e73–6, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.113.1.e73>.
- McGavern DB, Kang SS. Illuminating viral infections in the nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:318–29, <http://dx.doi.org/10.1038/nri2971>.
- Jacomy H, Talbot PJ. Vacuolating encephalitis in mice infected by human coronavirus OC43. *Virology.* 2003;315:20–33, [http://dx.doi.org/10.1016/S0042-6822\(03\)00323-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0042-6822(03)00323-4).
- Jacomy H, Fragoso G, Almazan G, Mushynski WE, Talbot PJ. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology.* 2006;349:335–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2006.01.049>.

20. Dubé M, le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforages M, Talbot PJ. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J Virol.* 2018;92:e00404–418, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00404-18>.
21. Favreau DJ, Desforages M, St-Jean JR, Talbot PJ. 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.* 2009;395:255–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2009.09.026>.
22. Favreau DJ, Meessen-Pinard M, Desforages M, Talbot PJ. Human coronavirus-induced neuronal programmed cell death is cyclophilin D dependent and potentially caspase dispensable. *J Virol.* 2012;86:81–93, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.06062-11>.
23. Meessen-Pinard M, le Coupanec A, Desforages 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, <http://dx.doi.org/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, <http://dx.doi.org/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;375:497–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1509458>.
26. Collins A. R. Human macrophages are susceptible to coronavirus OC43. *Adv Exp Med Biol.* 1998;440:635–9.
27. Patterson S, Macnaughton M. R. Replication of human respiratory coronavirus strain 229E in human macrophages. *J Gen Virol.* 1982;60:307–14.
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, doi: 10.1371/currents.outbreaks.Obf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8.
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;29:301–6.
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, et al. Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome. *J Clin Neurol.* 2017;13:227–33, <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>.
33. Al-Hameed FM. Spontaneous intracranial hemorrhage in a patient with Middle East respiratory syndrome corona virus. *Saudi Med J.* 2017;38:196–200, <http://dx.doi.org/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;207:1743–52.
35. Talbot PJ, Arnold D, Antel JP. Virus-induced autoimmune reactions in the CNS. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2001;253:247–71.
36. Leland DS, Ginocchio CC. Role of cell culture for virus detection in the age of technology. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:49–78, <http://dx.doi.org/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;61:1820–1.
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;61:1669–73.
40. Leung TW, Wong KS, Hui AC, To KF, Lai ST, Ng WF, et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol.* 2005;62:1113–7.
41. Rainer TH, Lee N, Ip M, Galvani AP, Antonio GE, Wong KT, et al. Features discriminating SARS from other severe viral respiratory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:121–9.
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;251:1227–31.
43. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14:113–9. Abstract.
44. Talbot PJ. Virus-induced autoimmunity in multiple sclerosis: The coronavirus paradigm. *Adv Clin Neurosci.* 1997;7:215–33.
45. Tanaka R, Iwasaki Y, Koprowski H. Intracisternal virus-like particles in brain of a multiple sclerosis patient. *J Neurol Sci.* 1976;28:121–6.
46. Burks JS, DeVald BL, Jankovsky LD, Gerdes J. C. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science.* 1980;209:933–4.
47. Murray RS, Brown B, Brian D, Cabirac GF. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Ann Neurol.* 1992;31:525–33.
48. Stewart JN, Mounir S, Talbot PJ. Human coronavirus gene expression in the brains of multiple sclerosis patients. *Virology.* 1992;191:502–5.
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;32:292–5.
51. Cristallo A, Gambaro F, Biamonti G, Ferrante P, Battaglia M, Cereda PM. Human coronavirus polyadenylated RNA sequences in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. *Microbiologica.* 1997;2:105–14.
52. Bonavia A, Arbour N, Yong VW, Talbot PJ. Infection of primary cultures of human neural cells by human coronaviruses 229E and OC43. *J Virol.* 1997;71:800–6.
53. Arbour N, Côté G, Lachance C, Tardieu M, Cashman NR, Talbot P. J. Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. *J Virol.* 1999;73:3338–50.
54. Arbour N, Ékandé S, Côté G, Lachance C, Chagnon F, Tardieu M, et al. J. Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. *J Virol.* 1999;73:3326–37.
55. Andersen O, Lygner PE, Bergstrom T, Andersson M, Vahlne A. Viral infections trigger multiple sclerosis relapses: A prospective seroepidemiological study. *J Neurol.* 1993;240:417–22.
56. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet.* 1985;1:1313–5.
57. Barthold SW, Smith AL. 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. Molecular determinants of CNS virulence of MHV-4. *Adv Exp Med Biol.* 1987;218:287–95, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4684-1280-2_38.

59. Hosking MP, Lane TE. The pathogenesis of murine coronavirus infection of the central nervous system. *Crit Rev Immunol.* 2010;30:119–30, <http://dx.doi.org/10.1615/CritRevImmunol.v30.i2.20>.
60. Lavi E, Fishman PS, Highkin MK, Weiss SR. Limbic encephalitis after inhalation of a murine coronavirus. *Lab Invest.* 1988;58:31–6.
61. Cabirac GF, Soike KF, Zhang JY, Hoel K, Butunoi C, Cai GY, et al. Entry of coronavirus into primate CNS following peripheral infection. *Microb Pathog.* 1994;16:349–57.
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, <http://dx.doi.org/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, <http://dx.doi.org/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, <http://dx.doi.org/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;24:2781–3, <http://dx.doi.org/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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
67. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect.* 2020, <http://dx.doi.org/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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>.
69. Perrella A, Carannante N, Berretta M, Rinaldi M, Maturò N, Rinaldi L. Novel Coronavirus 2019 (Sars-CoV2): A global emergency that needs new approaches? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24:2162–4, <http://dx.doi.org/10.26355/eurrev.202002.20396>.
70. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: Implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:386–9.
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;395:507–13, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/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;395:497–506, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/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, <http://dx.doi.org/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, <http://dx.doi.org/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, <http://dx.doi.org/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, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/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, Espinosa P. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020;12:e7352, <http://dx.doi.org/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, <http://dx.doi.org/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, http://dx.doi.org/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. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:221–36, <http://dx.doi.org/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, <http://dx.doi.org/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;367:367–74, <http://dx.doi.org/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, <http://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>.
87. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, 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;319:1216–21, <http://dx.doi.org/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? *Ann Trop Med Public Health.* 2015;8:231, <http://dx.doi.org/10.4103/1755-6783.162654>.
89. Sorensen O, Coulter-Mackie MB, 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;137:347–57.