

# NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE SARS-COV-2 INFEKCIJE U DJECE LIJEČENE U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

---

**Jugovac, Petra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:579593>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-29**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Petra Jugovac  
NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE SARS-COV-2 INFEKCIJE U DJECE LIJEČENE U KLINIČKOM  
BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA  
Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Petra Jugovac

NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE SARS-COV-2 INFEKCIJE U DJECE LIJEČENE U KLINIČKOM  
BOLNIČKOM CENTRU RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: Kristina Lah Tomulić, doc.dr.sc., dr. med

Komentor rada: Jelena Radić Nišević, doc.dr.sc., dr. med

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Iva Bilić Čače, dr.med.

2. doc.dr.sc. Ana Milardović, dr.med.

3. izv.prof.dr.sc. Srećko Severinski, dr.med.

Rad sadrži 37 stranica, 3 slika, 0 tablica, 56 literaturnih navoda.

## Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc. Kristini Lah Tomulić i komentorici doc.dr.sc. Jeleni Radić Nišević što su me mentorirale i stručno vodile kroz pisanje ovog rada. Također zahvaljujem svojim prijateljima, dečku i roditeljima jer su uvijek vjerovali u mene i bili mi velika podrška.

# Sadržaj

1. Uvod .....	1
1.1 SARS-CoV-2 .....	1
1.1.1 Mehanizmi nastanka neuroloških manifestacija u sklopu SARS-CoV-2 infekcije .....	2
1.2 Neurološke manifestacije SARS-CoV-2 infekcije .....	3
1.2.1 Encefalopatija, encefalitis i meningoencefalitis .....	3
1.2.2 Konvulzije .....	5
1.2.3 Moždani udar .....	7
1.2.4 Glavobolja.....	8
1.2.5 Vrtoglavica .....	10
1.2.6 Poremećaj svijesti.....	11
1.2.7 Poremećaj spavanja.....	11
1.2.8 Kognitivni poremećaj.....	12
1.2.9 Anosmija i ageuzija .....	13
1.2.10 Neurološke manifestacije SARS-CoV-2 infekcije u perifernom živčanom sustavu.	14
1.2.11 Post-covid simptomi .....	15
2. Svrha rada.....	16
3. Ispitanici i postupci .....	16
4. Rezultati .....	17
5. Rasprava .....	20
6. Zaključak .....	24
7. Sažetak.....	25
8. Summary .....	26
9. Literatura .....	28
10. Životopis .....	37

## **Kratice i akronimi**

Kratice i akronimi

ACE2 = „Angiotensin-converting enzyme 2“ ili angiotenzin konvertirajući enzim 2

ADEM = akutni diseminirani encefalomijelitis

anti-NMDAR = anti N-metil-D-aspartat receptor

ARDS = „acute respiratory distress syndrome“ ili sindrom akutnog respiratornog distresa

BPPV = benignog paroksizmalnog pozicijskog vertiga

CRP = C-reaktivni protein

CT = „computed tomography“ ili kompjutorizirana tomografija

EEG = elektroencefalografija

FCA = „focal cerebral arteriopathy“ ili fokalna cerebralna arteriopatija

GBS = Guillain-barréov sindrom

IL-1 $\beta$  = interleukin - 1  $\beta$

IL-17 = interleukin 17

IL-6 = interleukin 6

KBC = Klinički bolnički centar

MIS-C = „multy system inflammatory syndrome in children“ ili Multisistemski upalni sindrom kod djece

n- = *nervus*

NDPH = „new daily persistent headache“ ili novi tip dnevne perzistentne glavobolje

PTSP = posttraumatski stresni sindrom

RNA = ribonukleinska kiselina

RT-PCR = „Reverse transcription polymerase chain reaction“ ili lančana reakcija polimerazom u stvarnom vremenu

SARS-CoV-2 = „Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ ili teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2

SŽS = središnji živčani sustav

TIA = tranzitorna ishemijska ataka

TNF $\alpha$  = „Tumor necrosis factor  $\alpha$ “ ili faktor tumorske nekroze  $\alpha$



## 1. Uvod

Krajem 2019. godine, u kineskom gradu Wuhanu, pojavila se respiratorna bolest uzrokovana novim sojem korona virusa – SARS-CoV-2 (eng. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Zbog velike kontagioznosti, virus se brzo širio i uskoro uzrokovao globalnu pandemiju akutne respiratorne bolesti koja dobiva ime COVID 19 (1). Od COVID 19 obolijevaju odrasli i u manjoj mjeri dječja populacija. Kod djece je bolest najčešće asimptomatska ili praćena blagim respiratornim simptomima, ali opisani su i slučajevi multisistemskog inflamatornog sindroma u djece (MIS-C, eng. multy system inflammatory syndrome in children) s teškom kliničkom slikom (2).

Osim kliničke slike virusne respiratorne bolesti, COVID 19 može se prezentirati simptomima zahvaćanja drugih organskih sustava pa tako i živčanog sustava. Neurološke manifestacije COVID 19 uključuju glavobolju, vrtoglavicu, konvulzije, encefalitis/encefalomijelitis, moždani udar, simptome perifernog živčanog sustava, poremećaje svijesti, spavanja i kognitivne poremećaje te neuropsihijatrijske simptome (2). Dok su teški cerebrovaskularni događaji naširoko prijavljeni u odraslih osoba zaraženih SARS-CoV-2, glavobolja, epileptički napadaji i zahvaćenost perifernog živčanog sustava češće su opisani u pedijatrijskih pacijenata (3).

### 1.1 SARS-CoV-2

Teški akutni respiratorni sindrom korona virus 2, skraćeno SARS-CoV-2 je pozitivni RNA, jednolančani virus iz skupine koronavirusa. Koronavirusi su dobili ime prema latinskoj riječi „corona,“ što znači kruna, s obzirom da površinski proteini virusa gledani pod elektronskim mikroskopom imaju izgled krune. Upravo ti površinski proteini, nazvani S- proteini (spike

protein) imaju kritičnu ulogu u vezanju virusa za stanice domaćina i internalizaciju virusa (4). S protein, sastavljen od dvije domene, veže se za ACE2 receptore koji se u velikoj mjeri nalaze na respiratornom epitelu, ali i na brojnim drugim tkivima u ljudskom organizmu (5).

#### 1.1.1 Mehanizmi nastanka neuroloških manifestacija u sklopu SARS-CoV-2 infekcije

SARS-CoV-2 može uzrokovati neurološke manifestacije bolesti preko nekoliko mogućih mehanizama. Spominju se izravni prodor virusa u stanice neurološkog sustava, ozljeda endotela te pokretanje imunoloških i upalnih reakcija koje dovode do oštećenja više organskih sustava pa tako i središnjeg živčanog sustava (SŽS) (6). Istraživanja pokazuju da se ACE2 receptori izražavaju na neuronima i glija stanicama SŽS-a što ukazuje da SARS-CoV-2 može ući u te stanice, a potencijalni mehanizmi ulaska su aksonski transport, transport putem zaraženih leukocita te preko endotela (6). Kao što je već navedeno, SARS-CoV-2 stupa u interakciju s ACE2 receptorima koji se nalaze na endotelnim stanicama na više razina u SŽS-u. Te interakcije mogu potaknuti proupalnu kaskadu s razvojem vaskulitisa i poremećajem vaskularnog integriteta koji vodi ka trajnoj izloženosti trombogene bazalne membrane i aktivaciji kaskade zgrušavanja. Pored toga, ACE-2 receptori u SŽS-u reguliraju simpatoadrenalne sustave pa interakcija s njima može rezultirati poremećenom autoregulacijom intrakranijalnog i sistemskog krvnog tlaka (6).

Težina bolesti COVID-19 i njene posljedice su u korelaciji s nenormalnom i prekomjernom upalom posredovanom urođenom i stečenom imunološkom reakcijom. Ovi parainfektivni i postinfektivni upalni odgovori mogu se potencijalno manifestirati kao neurološki simptomi (7).

Proupalni citokini, uključujući IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  i IL-17, mogu dovesti do poremećaja krvno-moždane barijere, aktivirati glija stanice te potaknuti daljnju neuroinflamaciju što dovodi do

hiperekscitacije neurona i posljedičnih konvulzija, funkcionalnih poremećaja, umora, encefalopatije, gubitka sinapsi i smrti neurona (6).

## 1.2 Neurološke manifestacije SARS-CoV-2 infekcije

### 1.2.1 Encefalopatija, encefalitis i meningoencefalitis

Encefalopatija se odnosi na kliničko stanje promijenjenog mentalnog statusa, a očituje se kao zbunjenost, dezorijentiranost, promjene ponašanja ili druga kognitivna oštećenja, sa ili bez upale moždanog tkiva. Encefalitis podrazumijeva upalu moždanog parenhima povezanu s neurološkom disfunkcijom. Upala mozga može biti uzrokovana izravno infekcijom, postinfektivnim upalnim procesima poput akutnog diseminiranog encefalomijelitisa (ADEM) ili neinfektivnim stanjem kao što je anti N-metil-D-aspartat receptor (anti-NMDAR) encefalitis(8).

Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM, eng. Acute disseminated encephalomyelitis) je rijedak upalni demijelinizirajući poremećaj SŽS-a koji uglavnom pogađa djecu. Međutim, nekoliko je studija izvijestilo o povećanoj učestalosti ADEM-a nakon epidemije SARS-CoV-2 diljem svijeta. Wang i sur. iznose da analogno klasičnom ADEM-u, ADEM povezan s COVID-19 ima dulje trajanje između početka prethodnih infektivnih simptoma i početka simptoma ADEM-a, stariju dobnu distribuciju pacijenata, relativno lošiji ishod i nižu stopu potpunog oporavka. Uz to češće su lezije mozga zahvaćale periventrikularnu bijelu tvar i korpus kalozum, a rjeđe su zahvaćale duboku sivu tvar (9).

Meningitis je upala moždanih ovojnica čija je incidencija u pedijatrijskoj populaciji najveća u djece mlađe od 1 godine i u skupini djece od 5 do 10 godina. Bolest započinje naglo i obično je praćena vrućicom. U dojenčadi se općenito nalaze nespecifični simptomi poput odbijanja hrane, povraćanja, kožnog osipa uz pridružene respiratorne simptome. U starije djece prisutni

su gubitak apetita, povraćanje, glavobolja, mialgija, simptomi respiratornog sustava i abdominalna bol. Iako su najčešći uzročnici enterovirusi, meningitis može biti uzrokovan i brojnim drugim virusima. Opisan je i meningitis u sklopu SARS-CoV-2 infekcije kod devetogodišnjeg djeteta. Dijete se prezentiralo groznicom, glavoboljom i boli u donjem dijelu leđa te pozitivnim meningealnim znakovima. Uočene su fotofobija i diplopija s ograničenim kretanjama desnog oka i paralizom VI. moždanog živca. Cerebrospinalni likvor je testiran na SARS-CoV-2 i enteroviruse PCR metodom te je dobiven pozitivan nalaz na SARS-CoV-2 virus (10).

Encefalopatija, encefalitis i meningoencefalitis su rijetke neurološke manifestacije u sklopu SARS-CoV-2 infekcije u djece. Ipak, u skupini bolesnika s MIS-C-om te neurološke manifestacije su mnogo češće. U jednoj je meta-analizi 64 (34%) od 187 djece s MIS-C-om imalo simptome koji govore u prilog encefalitisa ili meningitisa kao što su glavobolja, pozitivni meningealni znakovi i poremećeno stanje svijesti. U osam pacijenata je napravljena analiza cerebrospinalnog likvora koja je u pet pacijenata pokazala nespecifičnu pleocitozu, no virus nije detektiran u likvoru RT-PCR metodom ukazujući na dijagnozu aseptičnog meningitisa. U jednom pacijenta je učinjena slikovna obrada CT-om koja je pokazala edem mozga (11).

Za mehanizam nastanka encefalopatije u SARS-CoV-2 infekciji može biti odgovoran sam neurotropizam virusa, ali i teška hipoksija koja posljedično uzrokuje cerebralnu vazodilataciju i moždani edem (12).

### 1.2.2 Konvulzije

Konvulzije predstavljaju kliničku ekspresiju abnormalnog i pretjeranog sinkronog izbijanja neurona primarno u korteksu mozga. Takva abnormalna paroksizmalna aktivnost je povremena, obično samoograničavajuća te traje od nekoliko sekundi do nekoliko minuta (13).

Konvulzije u djece mogu se podijeliti na febrilne konvulzije koje mogu biti jednostavne i složene te na afebrilne konvulzije. Febrilne konvulzije uglavnom se javljaju kod djece starosti između 6 mjeseci i 6 godina koja prethodno nisu imala afebrilne konvulzije, nemaju prethodna neurološka oštećenja ili abnormalnosti, znakove infekcije SŽS-a niti metaboličku bolest. Jednostavne febrilne konvulzije karakterizirane su generaliziranim toničko-kloničkim grčevima u trajanju do 15 minuta s potpunim oporavkom unutar 60 minuta te se ponavljaju za vrijeme iste febrilne bolesti. Složene febrilne konvulzije karakterizirane su vrućicom i jednom od sljedećih karakteristika: fokalnim ispadima na početku ili za vrijeme trajanja napada, trajanja duljeg od 15 minuta, oporavkom duljim od 60 minuta te ponovnim javljanjem za vrijeme iste febrilne bolesti. Afebrilne konvulzije javljaju se za vrijeme akutne infektivne bolesti (poglavito gastroenteritisa) bez dokumentirane vrućice, a ostale karakteristike dijeli s jednostavnim febrilnim konvulzijama (14).

Epilepsija je definirana kao dva ili više neprovocirana konvulzivna napada, dok je epileptički status konvulzivni napad koji spontano ne prestane nakon 5 minuta. a koji traje dulje od 30 minuta (15).

Konvulzije u bolesti COVID-19 mogu biti prezentirajući simptom, osobito u populaciji djece s neurološkim poremećajima, ali i u neurološki zdrave djece (3,16). U multicentričnoj talijanskoj studiji o djeci sa SARS-CoV-2, zabilježeno je da 3% djece ima napadaje, a 60% te djece ima temeljnu dijagnozu epilepsije (17). Nekoliko studija izvijestilo je o povišenoj tjelesnoj

temperaturi u 32-100% djece s konvulzijama u COVID-u, no stopa povišene temperature nije navedena. Afebrilne konvulzije javljaju se rjeđe od febrilnih konvulzija, uglavnom kod djece mlađe od 3 godine s rinorejom, kašljem i proljevom (16). Moguća prezentacija u sklopu SARS-CoV-2 infekcije kod djece je konvulzivni status epilepticus (16).

Pascarella et al. u svom istraživanju navode da se prevalencija konvulzija uvelike promijenila kada je uzeta u obzir stopa napadaja u odnosu na dva razdoblja istraživanja, sa značajno višom stopom djece pozitivne na SARS-CoV-2 koja su doživjela napadaje tijekom razdoblja varijante Omicron u usporedbi s prethodnim valovima epidemije. Nejasno je da li je visoka učestalost napadaja s varijantom Omicron posljedica neurotropizma virusa, većeg broja djece koja imaju temperaturu ili većih skokova temperature tijekom infekcije Omicronom u usporedbi s prethodnim varijantama. S druge strane, utjecaj epilepsije na rizik od razvoja napadaja značajno je smanjen tijekom vala Omicron, s obzirom na to da je u njihovom istraživanju samo 15,6% ispitanih pacijenata s napadajima primijećenim tijekom tog razdoblja imalo prethodnu epilepsiju u usporedbi s 37,5% djece promatrane tijekom vala Alfa/Delta varijante virusa (3).

Uzimajući u obzir CRP kao pokazatelj izraženosti upalne reakcije, pacijenti s konvulzijama imaju izraženiju upalu od pacijenata bez konvulzija (3).

Još uvijek postoji nedostatak informacija u vezi s EEG obrascima kod akutnog COVID-19. Nalazi EEG-a u pacijenata s akutnom bolešću COVID-19 prijavljivani su sustavno samo u odraslih, a najčešći uzorak bila je generalizirana kontinuirana sporovalna aktivnost. U jednom istraživanju na četvero djece s konvulzijama u sklopu COVID-a napravljena je EEG pretraga koja je pokazala oštru bi-frontalnu aktivnost (16). Pascarella et al. u svom istraživanju zabilježili su promjene na EEG-u kod 5/38 pacijenata (13,2%), koje su uključivale sporadičnu epileptiformnu aktivnost u

okcipitalnom režnju kod jednog pacijenta, neepileptoformne abnormalnosti okcipitalnog režnja kod 3 pacijenta i subkontinuirane bitemporalne oštre valove kod jednog pacijenta (3).

Različiti patofiziološki mehanizmi povezani s COVID-19 mogu teoretski sniziti prag napadaja i povećati osjetljivost na napadaje u skupinama pacijenata. Uz teoriju o neuroinvazivnosti virusa, postoje i patološke posljedice COVID-a koje mogu izazvati konvulzije, kao što su groznica, hipoksična oštećenja, cerebrovaskularni događaj i citokinska oluja (18).

Dugoročni ishod djece s akutnim simptomatskim napadajima povezanim s COVID-19 još uvijek nije poznat (16).

### 1.2.3 Moždani udar

Akutna cerebrovaskularna bolest kod COVID-19 može se manifestirati kao intraparenhimsko krvarenje, okluzija velikih krvnih žila ili tromboza venskog sinusa (12). Incidencija cerebrovaskularne zahvaćenosti u odraslih bolesnika s teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) iznosi između 1% i 3% uz porast smrtnosti za 30% (19). Incidencija moždanog udara u djece koja boluju od COVID-19 je niža i iznosi <1%. Infekcija u djece, uključujući i asimptomatske virusne infekcije, mogu rezultirati kardioembolijskim, arteriopatskim i idiopatskim moždanim udarom. Kardioembolijski moždani udar zabilježen je kod djece koja su bila na ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji u sklopu MIS-C-a. Neka djeca imala su moždani udar zbog vaskulitisa u sklopu meningitisa uzrokovanog bakterijskom superinfekcijom, a prijavljen je i slučaj ishemijskog moždanog udara kod djeteta s fokalnom cerebralnom arteriopatijom (FCA, eng. Focal cerebral arteriopathy) u sklopu COVID-19 (20).

SARS-CoV-2 može izravno utjecati na vaskularni endotel kroz interakciju s ACE2 receptorima ili uzrokovati imunološku disregulaciju koja dovodi do reaktivacije drugih virusa povezanih s fokalnom cerebralnom arteriopatijom (20).

#### 1.2.4 Glavobolja

Tijekom prve polovice 2020., studije koje su procjenjivale simptome COVID-19 smatrale su glavobolju rijetkim simptomom koji je pogađao 10% pacijenata. S vremenom su studije pokazale mnogo veću učestalost glavobolje i da glavobolja može biti značajni klinički problem u liječenju ovih pacijenata. Za 14% do 19% pacijenata koji imaju glavobolju, to je simptom koji ih najviše ometa (21). Fernández-de-las-Peñas et al. u svojoj meta analizi iznosi da glavobolja pogađa 47,1% bolesnika u akutnoj fazi COVID-19. Učestalost glavobolje varira ovisno o stupnju ozbiljnosti bolesti i češća je u izvanbolničkih nego u hospitaliziranih pacijenata (22). Međutim, ne može se isključiti mogućnost da su glavobolje premalo prijavljivane od strane hospitaliziranih pacijenata (21). U Sjedinjenim Američkim Državama 28% pedijatrijskih pacijenata s COVID-19 imalo je glavobolju, a 31-47% pacijenata s dijagnozom MIS-C-a u New Yorku imalo je neurološke simptome uključujući glavobolju, promijenjen mentalni status i encefalopatiju (6). Whittaker i sur. u seriji slučajeva koja uključuje 58 djece s MIS-C-om navodi glavobolju kao najčešći neurološki simptom (23).

Kao nespecifični simptom, glavobolja se može pojaviti ne samo u slučajevima COVID-19, već i u drugim virusnim bolestima, stoga glavobolja možda ne izaziva sumnju na infekciju SARS-CoV-2. Međutim glavobolja jedan od glavnih neuroloških simptoma infekcije virusom SARS-CoV-2 (24).



Studija na pacijentima s COVID-19 s već postojećim primarnim poremećajima glavobolje otkrila je da je glavobolja tijekom COVID-19 imala neobičnu prezentaciju u 42% ispitanika koji su prijavili nedavni početak glavobolje, 49% imalo je promjenu obrasca glavobolje, a 39% prijavilo je najgoru glavobolju koju su ikad imali (24).

Glavobolja se može javiti kao simptom u akutnoj fazi bolesti COVID-19, a ponekad je ona jedini simptom. Obično počinje rano u simptomatskoj fazi, bilateralna je, umjereni do jaka i ima sličan obrazac kao glavobolja tenzijskog tipa. Sve studije su pokazale da su obrazac migrene i obrazac glavobolje tenzijskog tipa česti obrasci. Glavobolja može biti i sekundarna u sklopu drugih neuroloških manifestacija COVID-a 19 (21). Mogući patofiziološki mehanizmi koji su predloženi kao mehanizmi nastanka glavobolje u bolesti COVID-19 uključuju aktivaciju trigeminovaskularnog sustava bilo izravnim djelovanjem virusa ili neizravnim mehanizmima izazvanim olujom citokina, vaskulopatiju ili ishemiju izazvanu poremećajem izmjene plinova kod COVID-a (21,24).

Uz to što može biti primarni simptom navodi se i kao neurološka sekvela. Slučajevi dugotrajne glavobolje uzrokovane koronavirusom već su dokumentirani kod odraslih, ali literatura o sličnim slučajevima kod djece i adolescenata je oskudna. Infekcija je predložena kao okidač za kronične glavobolje, novog tipa dnevne perzistentne glavobolje (NDPH, eng. New daily persistent headache) i post covid glavobolje. U takvim slučajevima s vremenom dolazi do poboljšanja. Međutim, glavobolja se ne povlači kod svih pacijenata. Čini se da je veći udio bolesnika čija se glavobolja povukla u prva 3 mjeseca nakon akutne faze bolesti nego nakon tog razdoblja. Glavobolje koje se javljaju kao manifestacija dugotrajnog COVID sindroma mogu imati mnoge patofiziološke uzroke, uključujući neuronsku invaziju virusa, oštećenje

posredovano hipoksijom i citokinsku oluju, dok točan patofiziološki mehanizam novog tipa dnevne perzistentne glavobolje nije u potpunosti razjašnjen (21,25).

### 1.2.5 Vrtoglavica

Vrtoglavica je jedna od najčešćih tegoba u medicini, koja pogađa otprilike 20% do 30% osoba u općoj populaciji. Vrtoglavica podrazumijeva osjećaj vrtnje primjerice u sklopu benignog paroksizmalnog pozicijskog vertiga (BPPV) koji nastaje kod asimetrične zahvaćenosti vestibularnog sustava. Drugi osjećaj neravnoteže poput presinkope i somatizacijske vrtoglavice često se povezuju s anksioznošću, depresijom i paničnim poremećajem(26).

U studiji Aldè i sur. izlaže da su među pacijentima starosti od 5 do 11 godina s infekcijom SARS-CoV-2 osjećaj neravnoteže i vrtoglavica prijavljeni u 6,8% i 5,3% slučajeva. Većina slučajeva osjećaja neravnoteže započela je unutar prva dva tjedna, a pojava vrtoglavice u 6 od 7 slučajeva bila je između 2 i 4 tjedna nakon dijagnoze bolesti COVID 19. To objašnjavaju drugačijom etiopatogenetskom osnovom; naime osjećaj neravnoteže je često posljedica psiholoških i metaboličkih uzroka pogoršanih stresom tijekom akutne infekcije i obavezne karantene, dok vrtoglavica može biti posljedica akutne periferne vestibulopatije uzrokovane infekcijom SARS-CoV-2 kroz izravno oštećenje, interakciju s ACE-2 receptorima, ishemiju vasa nervorum, upalnu demijelinizaciju ili reaktivaciju herpes simplex virusa 1 u vestibularnim ganglijima (27).

Gürkaş i sur. otkrio je da se samo jedno od 312 djece žalilo na vrtoglavicu (28). Giannantonio i sur. opisao je slučaj djeteta s vestibularnim neuritisom izazvanim COVID-19, koji se prezentirao samo vrućicom i vertigom (29). U studiji Dilber et al., vrtoglavica je primijećena u 55 od 382 (14,4 %) pedijatrijskih bolesnika, a troje (0,8 %) djece je hospitalizirano zbog vrtoglavice (30).

Nadalje, vrtoglavica se smatrala jednim od najčešćih simptoma dugotrajnog COVID-a kod djece (27).

#### 1.2.6 Poremećaj svijesti

Trang i sur. u svom radu proveo je istraživanje o prevalenciji neuroloških manifestacija u šest zemalja na 3 kontinenta koje je uključivalo velik broj hospitaliziranih pacijenata te iznosi da su poremećaji svijesti i drugi poremećaji mozga najzastupljeniji neurološki fenotipovi među svim pacijentima hospitaliziranim s COVID-19 tijekom rane pandemije. Iako specifični temeljni uzroci mogu biti široki (npr. metabolički poremećaj, hipoksija, učinak lijekova, napadaji, moždani udar), ovi su nalazi u skladu s prethodnim izvješćima i povezani su s lošijim zdravstvenim ishodima. Istraživanje je uključivalo pacijente svih dobnih skupina, ali pedijatrijski pacijenti su činili malen udio (31).

#### 1.2.7 Poremećaj spavanja

Poremećaji spavanja i prehrane utječu na kvalitetu života svih dobnih skupina za oba spola, a njihov značaj još više raste u izvanrednim razdobljima poput pandemije. Problemi sa spavanjem koji se povećavaju, posebno uz popratno stanje tjeskobe, mogu dovesti do problema u razvoju, kao i do produbljanja psihičkih poremećaja (32). U jednom istraživanju sudjelovalo je 6210 roditelja koje je ispunilo anketu vezanu za promjene spavanja i ponašanja kod svoje djece. U 4306 (69,3%) obitelji djeca su imala više poteškoća s uspavlivanjem; učestalost ovih epizoda bila je više od dva puta tjedno u 1290 (30,0%) slučajeva. U 1873 (30,2%) obitelji djeca su imala više poteškoća sa spavanjem; učestalost ovih epizoda bila je više od dva puta tjedno u 561 (30,0%) slučaju. Povećan broj noćnih mora i/ili strahova od spavanja

prijavljen je u 1163 (18,7%) obitelji; učestalost ovih epizoda bila je više od dva puta tjedno u 73 (6,3%) slučajeva. Što se tiče dodatnih mogućih čimbenika rizika, Becker i Gregory sugeriraju da bi mladi s već postojećim psihopatologijama i neurorazvojnim stanjima mogli biti posebno osjetljivi na poremećaje spavanja tijekom ove COVID 19 pandemije (33).

Poremećaji spavanja jedna su od najčešćih tegoba kod dugotrajnog COVID-a, iako precizni podaci nedostaju. No za većinu djece i adolescenata ti su se poremećaji spavanja s vremenom smanjili bez ikakve daljnje medicinske intervencije osim osnovne konzultacije o spavanju. Također se pokazalo da poremećaji spavanja kod djece, kao i kod odraslih, ne ovise o težini preboljele bolesti COVID 19 (34).

#### 1.2.8 Kognitivni poremećaj

Poznato je da ljudski koronavirusi napadaju središnji živčani sustav i uzrokuju štetu izravnom neurotoksičnošću ili aktivacijom imunološkog odgovora domaćina. Sklonost SARS-CoV-2 da uzrokuje cerebrovaskularnu ozljedu uvelike povećava rizik od kroničnog oštećenja mozga, ne samo zbog kumulativnog destruktivnog učinka multifokalne cerebralne ishemije ili krvarenja, već potencijalno i kroz kronične postinfektivne komplikacije cerebrovaskularne bolesti, koje uključuju disfunkciju endotela i krvno-moždane barijere i pojačanu aktivnost proupalnih citokina u mozgu. Sindrom akutnog respiratornog distresa (ARDS), uobičajena klinička slika kod pacijenata s COVID-19, također je povezan s padom kognitivnih sposobnosti i neurodegeneracijom (35).

Deoni et al. u svom istraživanju iznosi da djeca rođena tijekom pandemije imaju značajno smanjenu verbalnu, motoričku i ukupnu kognitivnu sposobnost u usporedbi s djecom rođenom prije pandemije. Također iznosi da su najviše pogođeni muška djeca i djeca u obiteljima s nižim

socioekonomskim statusom. Rezultati naglašavaju da čak i u nedostatku izravne infekcije SARS-CoV-2 i bolesti COVID-19, promjene okoliša povezane s pandemijom COVID-19 značajno i negativno utječu na razvoj dojenčadi i djeteta (36).

### 1.2.9 Anosmija i ageuzija

Klinički simptomi ageuzije i anosmije mogu se smatrati prediktorima infekcije SARSCoV-2(37). Poremećaji mirisa i okusa pojavljuju se rano u tijeku bolesti COVID-19 i imaju tendenciju da traju nakon poboljšanja drugih simptoma, s regresijom unutar prvih osam dana nakon povlačenja bolesti za 70% pacijenata (12).

Studije su pokazale da se prevalencija anosmije povezane s COVID-19 razlikuje od svake dobne kategorije; rijetko se javlja u bilo kojoj ekstremnoj dobi i najčešći je u dobnoj skupini od 40 do 50 godina. Za skupinu srednje dobi prikazan je najveći volumen ekspresije ACE2, a utvrđeno je da ekspresija nazalnog gena ACE2 raste s dobi (između 4 i 60 godina). Prema meta analizi, prevalencija olfaktorne disfunkcije u pacijenata s COVID-19 procjenjuje se na 52,73% (38).

Potencijalni mehanizam disgeuzije može biti povezan s disfunkcijom okusnih pupoljaka. Okusni pupoljci izražavaju ACE2, receptor koji virus koristi za inficiranje stanica. Osim toga, disgeuzija može biti komplikacija infekcije središnjeg ili perifernog živčanog sustava (39). ACE2 receptor značajan je faktor i u mehanizmu anosmije kod pacijenata s COVID-19. Predloženi su brojni mehanizmi nastanka anosmije uključujući sindrom olfaktornog rascjepa, lokalnu upalu u nosnom epitelu, ranu apoptozu njušnih stanica, promjene u olfaktornim cilijama i prijenosu mirisa , oštećenje mikroglija stanica, učinak na olfaktorne bulbuse, oštećenje olfaktornog epitela i oštećenje olfaktornih neurona i matičnih stanica (38). Kao alternativni mehanizam nastanka anosmije spominje se neuroinvazija n. terminalisa (39).

### 1.2.10 Neurološke manifestacije SARS-CoV-2 infekcije u perifernom živčanom sustavu

Objavljeno je nekoliko izvješća o slučajevima klasičnog GBS-a nekoliko dana do tjedana nakon teške infekcije SARS-CoV-2. Uobičajeni prisutni simptomi uključivali su slabost donjih udova/svih udova, paresteziju i ataksiju. Elektrofiziološke studije bile su u skladu s demijelinizirajućom bolešću ili bolešću aksona (12). Nekoliko takvih slučajeva također je opisano kod djece koja su razvila slabost oko 3 tjedna nakon simptoma infekcije gornjih dišnih putova. U nekih pacijenata provedena su ispitivanja brzine živčanog provođenja koja su bila u skladu s GBS-om (12,40). Spike protein SARS-CoV-2 veže se za glikoproteine i gangliozide koji sadrže sijalnu kiselinu na površini stanica. Molekularna mimikrija između SARS-CoV-2 i gangliozida na perifernim živcima može dovesti do autoimunosti (6).

Mišićno-koštani simptomi kao što su mialgija i parestezije su također manifestacije perifernog živčanog sustava povezane sa SARS-CoV-2 infekcijom. Povećanje markera mišićno-koštanih ozljeda kao što su kreatin kinaza i laktat dehidrogenaza u krvi uočeni su neki pacijenti s COVID-19. Studija provedena u Wuhanu pokazala je da 32% pacijenata ima kliničke simptome poteškoća s hvatanjem predmeta nakon hospitalizacije zbog COVID-19. Studije pokazuju da SARS-CoV-2 dovodi do nedostataka mišićne snage i izdržljivosti, vjerojatno zbog upalnih učinaka(37). Gürkaş i suradnici u svojem istraživanju navode da je 9,6% pedijatrijskih pacijenata imalo mialgiju kao neurološku manifestaciju SARS-CoV-2 infekcije(28). Nespecifični simptomi PNS-a poput globalne slabost proksimalnih mišića i hiporefleksije opisani su u 15% odnosno 7% djece u maloj studiji u Velikoj Britaniji (12).

### 1.2.11 Post-covid simptomi

Prema najnovijoj definiciji Nacionalnog instituta za zdravlje i izvrsnost kliničku izvrsnost (NICE, eng. National Institute for Health and Care Excellence), postoji nekoliko entiteta određenih infekcijom SARS-CoV-2: (1) akutni COVID-19, definiran znakovima i simptomima u trajanju do 4 tjedna; (2) postakutni COVID-19, kada simptomi traju od 4 do 12 tjedana; (3) post-COVID-19 sindrom, definiran znakovima i simptomima koji traju više od 12 tjedana nakon pojave akutnih simptoma. Dugi COVID uključuje i post-akutni COVID-19 i post-COVID-19 sindrom (41).

Sustavnim pregledom i meta-analizom utvrđeni su trajni simptomi u 80% odrasle populacije. Najčešći su bili umor, glavobolja, poremećaj pažnje, gubitak kose i dispneja. Dugoročne studije na pedijatrijskim pacijentima prijavile su neurološke simptome (glavobolja, umor, mialgija i gubitak okusa ili mirisa), kognitivne poremećaje (pamćenje, jezik i pažnja) i neuropsihijatrijske simptome (anksioznost, depresija i PTSP) (42). Kliničke manifestacije dugotrajnog COVID-a vrlo su varijabilne u simptomima, intenzitetu i trajanju, a iako su se pokazale češće u simptomatske djece, mogu se javiti i kod djece s asimptomatskom akutnom fazom bolesti (41).

Postojanje dugotrajnih neuroloških simptoma kod odraslih, kao i kod djece i adolescenata moglo bi se objasniti obrascem moždanog hipometabolizma kod post-COVID-a, koji uključuje medijalne temporalne bilateralne režnjeve, moždano deblo, cerebelum i olfaktorni girus (43).

Postoje ograničeni podaci o sustavnim dugoročnim rezultatima COVID-19 u pedijatrijskoj i adolescentnoj populaciji (42). Još uvijek nije jasno jesu li neuropsihijatrijski simptomi koji se često primjećuju kod djece i adolescenata s dugim COVID-om posljedica infekcije SARS-CoV-2 ili su posljedica stresa koji je posljedica ograničenja i pandemije (41).

## 2. Svrha rada

Svrha pisanja istraživačkog rada na temu neuroloških manifestacija SARS-CoV-2 kod djece je bolje razumijevanje utjecaja ove bolesti na neurološki sustav kod mlađe populacije. Iako se COVID-19 često percipira kao bolest koja utječe na respiratorni sustav, sve se više prepoznaje da može uzrokovati i različite neurološke simptome kod djece, poput glavobolja, konvulzija, poremećaja spavanja i promjena ponašanja. Razumijevanje ovih neuroloških manifestacija može biti ključno za pravovremenu dijagnozu i liječenje te za sprečavanje dugoročnih posljedica kod djece zahvaćene COVID-19. Osim toga, bolje razumijevanje neuroloških manifestacija SARS-CoV-2 kod djece može doprinijeti širem razumijevanju ove bolesti i njezinog utjecaja na ljudsko zdravlje općenito.

## 3. Ispitanici i postupci

U ovom istraživačkom radu pretraživana je baza podataka bolničkog sustava Kliničkog Bolničkog Centra Rijeka. Pretraživani su podaci bolesnika liječenih ambulantno i stacionarno u Klinici za pedijatriju te su izdvojeni svi pacijenti u dobi od 0 do 18 godina koji su se prezentirali simptomima od strane neurološkog sustava povezanim s infekcijom virusom SARS-CoV-2.

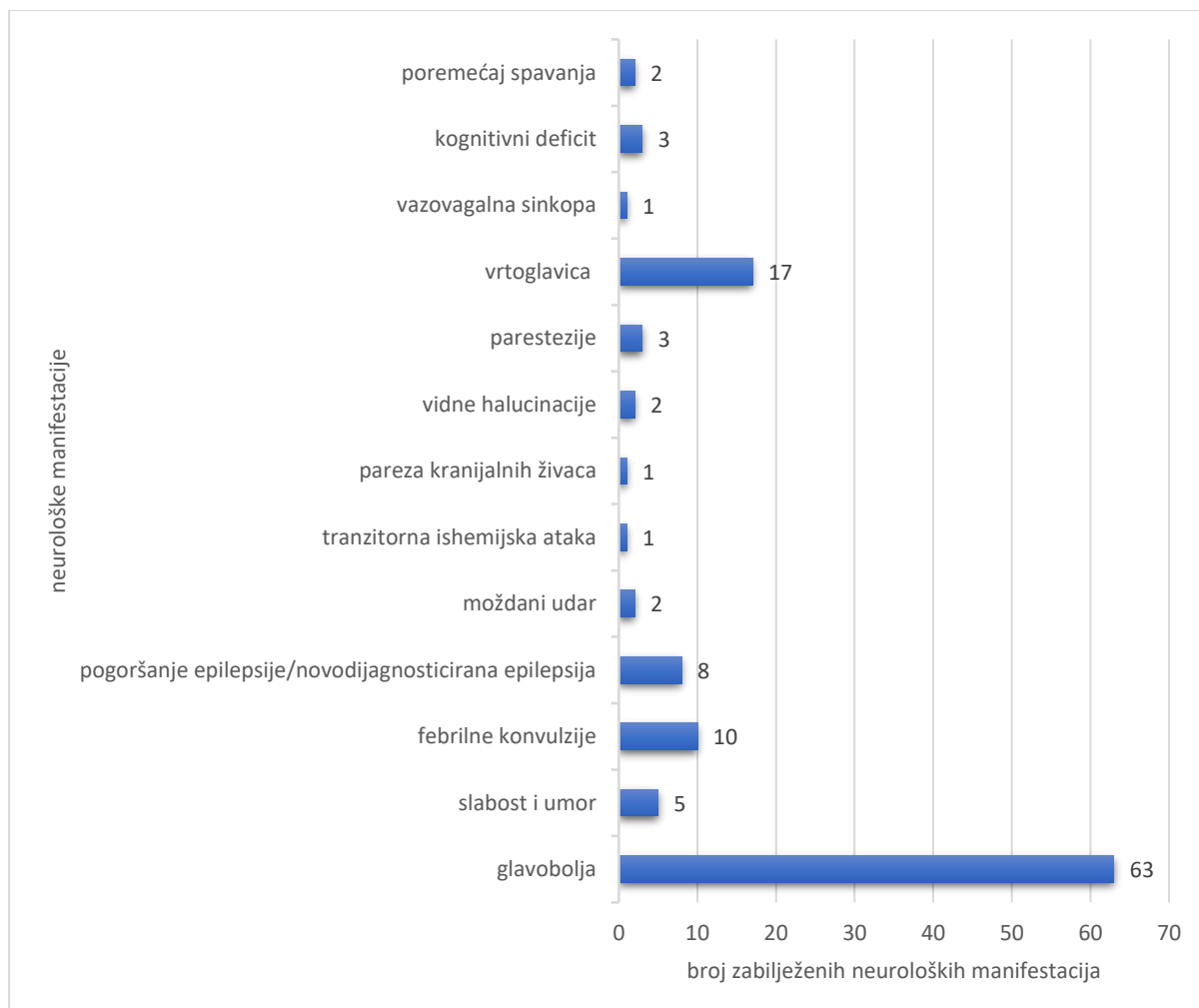
Napravljena je baza podataka pedijatrijskih pacijenata koji su imali neurološke simptome u sklopu bolesti COVID 19. Uzeti su podatci o dobi i spolu pacijenata, datum dijagnoze bolesti COVID 19, datum pojave simptoma i vrsti neuroloških simptoma. Dobiveni podatci statistički su obrađeni u programu Microsoft Excel.



## 4. Rezultati

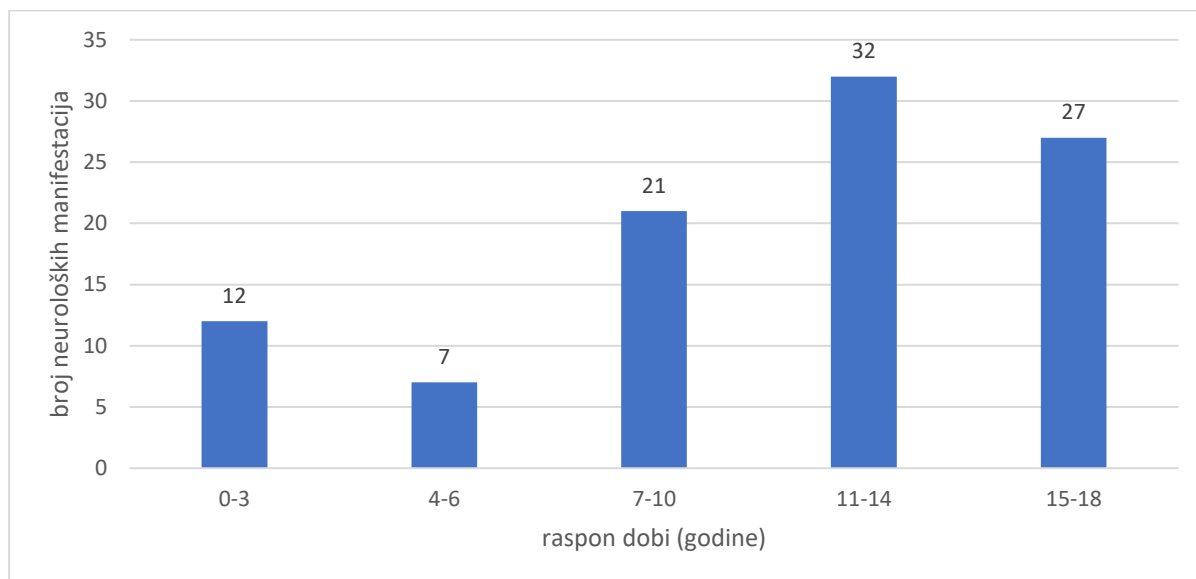
Od veljače 2020. godine do veljače 2023. godine je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka liječeno 99 pacijenata sa neurološkim simptomima/znakovima tijekom COVID 19 infekcije. Prosječna starost djece je bila 11.17 godina, najmlađe dijete bilo je staro 7 mjeseci, a najstarije 18 godina. Broj dječaka iznosio je 52 (52.5%), a djevojčica 47 (47.4%). Najčešće zabilježeni neurološki simptomi bili su glavobolja (63/99), vrtoglavica (17/99) i febrilne konvulzije (10/99). Novodijagnosticiranu epilepsiju ili pogoršanje epileptičkih napadaja tijekom infekcije SARS-CoV2 infekcije imalo je osmero djece. Ishemijski cerebralni infarkt imalo je dvoje djece, sa jednim smrtnim ishodom. Tranzitornu ishemijsku ataku (TIA, eng. transient ischaemic attack) imalo je jedno dijete. Nespecifični simptomi poput opće slabosti i umora zabilježeni su kod 5% djece. Kognitivne teškoće imalo je troje djece koje su u jednog djeteta zahtijevale prilagodbu školskog sadržaja. Rijetko zabilježene neurološke manifestacije bile su vidne halucinacije, parestezije i poremećaji spavanja.

Dijagram 1 Prikaz broja neuroloških manifestacija u djece liječene na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka



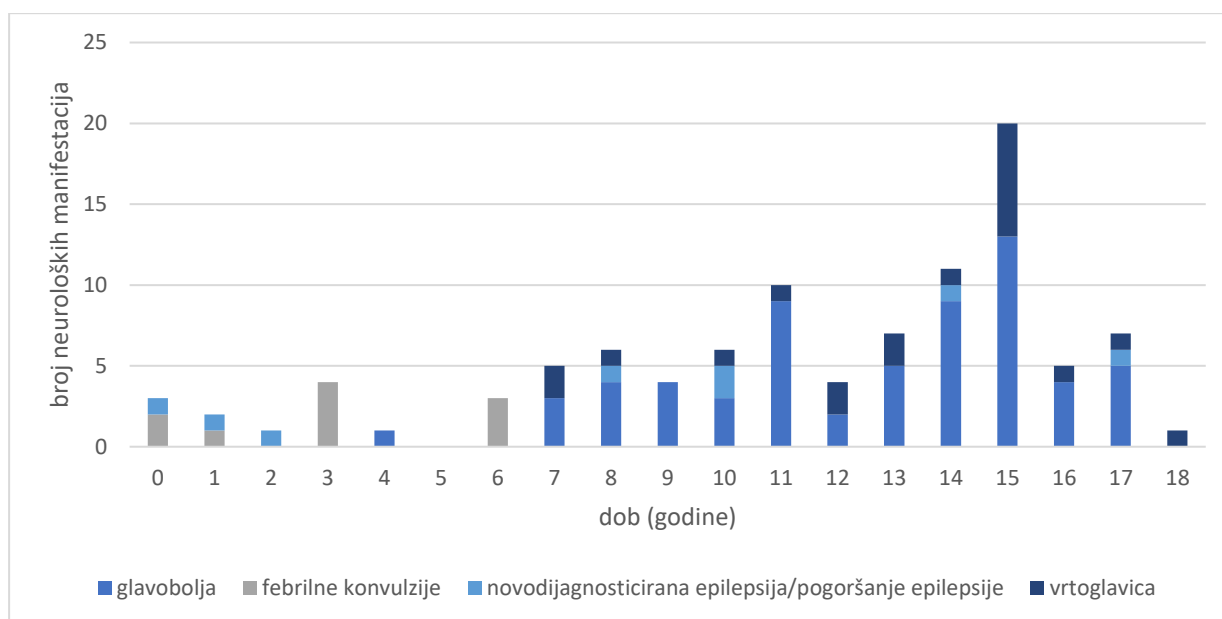
Neurološke manifestacije zabilježene su kod 12 djece u dobnoj skupini 0-3 godine, 7 djece u dobnoj skupini 4-6 godina, 21 djeteta starosti 7-10 godina, dok je u skupini od 15 do 18 godina zabilježeno 27 djece s neurološkim manifestacijama (dijagram 2).

Dijagram 2 Broj zabilježenih neuroloških manifestacija po dobnim skupinama djece u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka



Raspodjela češće zabilježenih neuroloških manifestacija SARS-CoV-2 infekcije (glavobolja, febrilne konvulzije, novodijagnosticirana epilepsija/pogoršanje epilepsije, vrtoglavica) prema godinama života prikaza je u dijagramu 3.

Dijagram 3 Broj češće zabilježenih neuroloških manifestacija po godinama života djece liječene u Kliničkom bolničkom centru Rijeka



## 5. Rasprava

Na početku pandemije COVID-19 u kineskom istraživanju koje je uključivalo 171 dijete sa SARS-CoV-2 infekcijom nije zabilježeno neuroloških manifestacija (44). S vremenom su objavljena brojna istraživanja koja govore o neurološkim manifestacijama COVID-19 u djece, a Dilber i sur. u svom istraživanju na 382 SARS-CoV-2 pozitivne djece izlaže da su neurološke manifestacije nerijetko dio kliničke slike COVID-19 u pedijatrijskoj populaciji (30). U ovom retrospektivnom istraživanju izdvojeno je 99 djece koja su u trogodišnjem periodu imala neurološke manifestacije SARS-CoV-2 infekcije. Većina pacijenata imala je blagu kliničku sliku, najčešće u vidu glavobolje i vrtoglavice. Neki sustavni pregledi pokazali su da je COVID-19 manje ozbiljan i ima bolju prognozu kod djece nego kod odraslih iz različitih razloga, uključujući različite imunološke odgovore i obrasce ekspresije ACE2 receptora, virusne interferencije, već postojećih unakrsno reaktivnih protutijela, zdravijih krvnih žila i razlika vezanih uz dob u nazofaringealnoj mikrobioti (27).

Glavobolja je u ovom istraživanju najčešća neurološka manifestacija, a čini 63,63% svih neuroloških manifestacija. Pojavnost glavobolje češća je kod starije djece. Srednja dob djece s glavoboljom je 12 godina i 5 mjeseci, 19,04% svih glavobolja prijavljeno je prije desete godine, a ostalih 80,96% u djece s navršениh deset godina ili starije. Dilber i sur. u svom istraživanju navode glavobolju kao najčešći nespecifični simptom, a učestalost glavobolja također se povećavala s dobi (30). Glavobolja se navodi kao najčešći neurološki simptom u više studija s pojavnošću od 14%(28), 28%(45) i 34%(6). U ovom istraživanju je glavobolja je zabilježena kao dio kliničke slike akutne infekcije ali i kao neurološka sekvela.

Vrtoglavica je druga najčešće zabilježena neurološka manifestacija COVID-a u ovom istraživanju s udjelom od 17,17%. Poput glavobolje, prijavljena je u starijim dobnim skupinama,

od 7 godine nadalje. Ova vrtoglavica može biti posljedica psiholoških i metaboličkih uzroka koji se pogoršavaju stresom tijekom akutne infekcije i karantene, a ne nužno zahvaćenosti vestibularnog živca (27).

Panda i sur. napravili su pregled 21 studije i prikaza slučaja te su izvijestili o prevalenciji nespecifičnih neuroloških komplikacija od 16,7% i prevalenciji specifičnih neuroloških komplikacija (encefalopatija, napadaji i nadražaj meningea) od 1%, s time da su specifične neurološke komplikacije češće u djece s težom kliničkom slikom (46). U našem istraživanju nisu zabilježeni slučajevi encefalopatije, encefalitisa ili nadražaja meningea te meningitisa. Febrilne konvulzije u SARS-CoV-2 infekciji imalo je 10,10% djece u našem istraživanju. Djeca s febrilnim konvulzijama bila su mlađih dobnih skupina, najmlađe dijete bilo je staro 7 mjeseci, a najstarijih dvoje imalo je 6 godina i 7 mjeseci što je očekivana dob za pojavu febrilnih konvulzija. Pascarella i sur. iznose da je u njihovom istraživanju 19% djece s febrilnim konvulzijama starije od 5 godina što potencijalno govori o izraženijem neurotropizmu SARS-CoV-2 u usporedbi s drugim čestim virusima u djece. Novodijagnosticirana epilepsija ili pogoršanje epilepsije zabilježeno je u 8,08% pacijenata s neurološkim manifestacijama u našem istraživanju. Pascarella i sur. navode da se prevalencija konvulzija kod djece s COVID 19 mijenjala kroz različita razdoblja pandemije, od 0,5% do 21%, s manjom prevalencijom na početku pandemije i većom u kasnijim razdobljima (3).

U našem istraživanju zabilježena su dva slučaja ishemijskog moždanog udara, od kojih je jedan završio smrtnim ishodom. Također prijavljen je jedan slučaj tranzitorne ishemijske atake. Glavni mehanizam koji je u pozadini neuroloških komplikacija virusa vjerojatno se može pripisati stanju sustavne upale i hiperkoagulabilnosti (47). Withworth i sur. u Američkoj studiji proučavali su incidenciju trombotskih događaja povezanih sa SARS-CoV-2 infekcijom kod djece.

Iznose da je najveća incidencija trombotskih događaja zabilježena u djece s MIS-C-om, zatim u one s bolesti COVID-19, a najmanje u asimptomatske SARS-CoV-2 pozitivne djece (48).

Parestezije su prijavljene u tri pacijenata u našem istraživanju, dvoje u dobi od 12 godina i jedno u dobi od 15 godina. U dva pacijenta s parestezijama je prijavljena i glavobolja. Navedeni simptomi javili su se u vrijeme bolesti i zaostali su nakon akutne faze. Pinzon i sur. u sistematičnom pregledu i meta analizi odraslih pacijenata s post-COVID-om navode parestezije kao relativno čest neurološki simptom s prevalencijom od 33% među post-COVID pacijentima (49). Parestezije mogu biti dio kliničke slike Guillain-Barré sindroma poslije SARS-CoV-2 infekcije, no u našem istraživanju niti jedno dijete nije razvilo Guillain-Barré kao komplikaciju bolesti COVID 19 (40). Manifestacija žarišnog neurološkog deficita kod jednog djeteta s COVID-om bila je ptoza gornje vjeđe, najvjerojatnije kao posljedica zahvaćanja trećeg moždanog živca. Finsterer i sur. navode da bilo koji kranijalni živac može biti uključen tijekom infekcije SARS-CoV-2, ali kranijalni živci VII, VI i III su najčešće zahvaćeni. Uključenost kranijalnih živaca u COVID-19 može, ali i ne mora biti povezana s GBS-om (50).

Vizualne halucinacije prijavljene su u dva SARS-CoV-2 pozitivna pacijenta u našem istraživanju. Hixon i sur. prijavljuju vizualne halucinacije u dva odrasla pacijenta sa sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije u COVID-u (51). U jednom prikazu slučaja prikaza je 16-ogodišnja pacijentica koja se prezentirala vizualnim halucinacijama a kasnije je razvila tešku encefalopatiju s akinetičkim mutizmom u sklopu SARS-CoV-2 infekcije (52). Vizualne halucinacije zabilježene su i kao psihijatrijske manifestacije u COVID-19 pandemiji, a kao uzrok spominje se povećana razina stresa i anksioznosti (53).

Post-COVID simptomi su fizičke i mentalne prirode kod djece i adolescenata (54). Zimmermann i sur. u pregledu radova iznose da je prevalencija glavobolje kao dio post-COVID sindroma od 3

do 80%. Slabost i umor kao dio post-COVID sindroma kod djece i adolescenata zabilježeni su u rasponu od 3 do 87%, poremećaj sna od 2 do 63% i poteškoće s koncentracijom od 2 do 81% slučajeva (55). U ovom istraživanju su slabost i umor kao neurološka sekvela zabilježeni u 5,05% pacijenata, poremećaj spavanja i poremećaj koncentracije također su rijetko zabilježeni, u 2,02% i 3,03% pacijenata. Iako postoji neizvjesnost oko stvarne prevalencije post-COVID-a kod djece, podaci koji se pojavljuju pokazuju da je došlo do povećanja korištenja zdravstvene skrbi tijekom pandemije COVID-19. Nacionalni registar od 1,3 milijuna djece i adolescenata u Norveškoj pokazao je povećanje korištenja primarne zdravstvene zaštite nakon infekcije COVID-19 posljedično respiratornim i općim tegobama koje se najčešće javljaju 4 tjedna nakon infekcije, ali traju do 6 mjeseci. Izvješća sugeriraju da je više od polovice djece tijekom pandemije imalo simptome glavobolje, umora, poremećaja spavanja i poteškoća s koncentracijom, neovisno o težini bolesti (56).

## 6. Zaključak

SARS-CoV-2 infekcija u djece najčešće se prezentira respiratornim simptomima, ali nerijetko se prezentira i simptomima neurološkog sustava. Mehanizmi koji dovode do neuroloških simptoma kod djece s COVID-19 još uvijek su područje aktivnog istraživanja. Moguće je da virus direktno utječe na živčane stanice ili da indirektno izaziva neurološke simptome putem upalnih procesa i imunološkog odgovora. Neurološke manifestacije mogu se javiti u djece svih dobnih skupina, a razlike među spolovima nisu zamijećene. Najčešće manifestacije neurološkog sustava zabilježene u Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka su glavobolja i vrtoglavica, koje se javljaju u djece starijih dobnih skupina, dok su u predškolske djece dominantno zabilježene febrilne konvulzije. Osim tih neuroloških manifestacija, zabilježene su i novonastala epilepsija te pogoršanje postojeće epilepsije, vidne halucinacije i vazovagalna sinkopa. Najteže neurološke manifestacije bile su moždani udar, koji je u jednog djeteta završio smrću, i tranzitorna ishemijska ataka. Neki neurološki simptomi zaostali su i nakon akutne faze infekcije. Poslije COVID-a neka su djeca su prijavila poremećaje spavanja i kognitivne poremećaje te slabost i umor. Simptomi perifernog živčanog sustava povezani s COVID-om uključivali su parestezije i parezu trećeg moždanog živca.

Važno je napomenuti da su neurološke manifestacije COVID-19 kod djece još uvijek područje aktivnog istraživanja, a daljnja studije su potrebne kako bi se bolje razumjelo njihovo podrijetlo, prevalencija i dugoročni ishodi.



## 7. Sažetak

Cilj istraživanja: SARS-CoV-2 infekcija u djece može se prezentirati neurološkim simptomima, a u neke djece i nakon akutne faze infekcije zaostaju neurološke sekvele. Cilj ovog istraživanja bio je prikazati neurološke manifestacije SARS-CoV-2 infekcije u djece liječene na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka.

Ispitanici i metode: Retrogradno, uvidom u medicinsku dokumentaciju, prikupljeni su podatci 99 pedijatrijskih pacijenata koji su imali neurološke manifestacije povezane sa SARS-CoV-2 infekcijom u razdoblju od početka pandemije COVID-19 do veljače 2023. godine. Prikupljeni podatci su dob, spol i neurološki simptomi pacijenata te datum pojave simptoma.

Rezultati: Prosječna starost djece je bila 11.17 godina, najmlađe dijete bilo je staro 7 mjeseci, a najstarije 18 godina. Broj dječaka iznosio je 52 (52.5%), a djevojčica 47 (47.4%). Najčešće zabilježeni neurološki simptomi bili su glavobolja (63/99), vrtoglavica (17/99) i febrilne konvulzije (10/99). Novodijagnosticiranu epilepsiju ili pogoršanje epileptičkih napadaja tijekom infekcije SARS-CoV2 infekcije imalo je osmero djece. Ishemijski cerebralni infarkt imalo je dvoje djece, sa jednim smrtnim ishodom. Tranzitornu ishemijsku ataku imalo je jedno dijete. Nespecifični simptomi poput opće slabosti i umora zabilježeni su kod 5% djece. Kognitivne teškoće imalo je troje djece koje su u jednog djeteta zahtijevale prilagodbu školskog sadržaja. Rijetko zabilježene neurološke manifestacije bile su vidne halucinacije, parestezije i poremećaji spavanja.

Zaključak: Iako je COVID-19 u pedijatrijskoj populaciji dominantno respiratorna bolest s blagom kliničkom slikom, potrebno je posumnjati na SARS-CoV-2 infekciju u djece koja se prezentiraju neurološkim simptomima. Također, COVID-19 i nakon akutne faze bolesti može ostavljati

neurološke sekvele koje još nisu dovoljno istražene i objašnjene, ali otežavaju svakodnevni život i funkcioniranje djece.

Ključne riječi: COVID-19, djeca, infarkt, napadaji, SARS-CoV-2

## 8. Summary

SARS-CoV-2 infection in children can present with neurological symptoms, and in some children neurological sequelae remain even after the acute phase of infection. The aim of this research was to show the neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in children treated at the Pediatric Clinic of KBC Rijeka.

Patients and methods: Retrogradely, by reviewing the medical documentation, data were collected from 99 pediatric patients with neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 infection from the beginning of the COVID-19 pandemic to February 2023. The collected data are the age, gender and neurological symptoms of the patients and the date of symptom onset.

Results: The average age of the children was 11.17 years; the youngest child was seven months old, and the oldest 18 years old. The number of boys was 52 (52.5%), and girls 47 (47.4%). The most frequently recorded neurological symptoms were headache (63/99), dizziness (17/99) and febrile convulsions (10/99). Eight children had newly diagnosed epilepsy or exacerbation of epileptic seizures during SARS-CoV2 infection. Two children had ischemic cerebral infarction, with one fatal outcome. One child had a transient ischemic attack. Non-specific symptoms such as general weakness and fatigue were recorded in 5% of children. Three children had cognitive difficulties, which required adaptation of school

content in one child. Rarely recorded neurological manifestations were visual hallucinations, paresthesias and sleep disturbances.

Conclusion: Although, in the pediatric population, COVID-19 is predominantly a respiratory disease with a mild clinical picture, SARS-CoV-2 infection should be suspected in children who present with neurological symptoms. Even after the acute phase of the disease, COVID-19 can leave neurological sequelae that have not yet been sufficiently researched and explained but make the daily lives and functioning of children difficult.

Key words: child, COVID-19, infarction, SARS-CoV-2, seizures

## 9. Literatura

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* ožujak 2021.;19(3):141–54.
2. Nikolopoulou GB, Maltezou HC. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res.* siječanj 2022.;53(1):1–8.
3. Pascarella A, Maglione M, Lenta S, Sciorio E, Mancusi R, Tucci C, i ostali. Seizures in Children with SARS-CoV-2 Infection: Epidemiological, Clinical and Neurophysiological Characterization. *Children.* 08. prosinac 2022.;9(12):1923.
4. Alsobaie S. Understanding the Molecular Biology of SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic: A Review. *Infect Drug Resist.* lipanj 2021.;Volume 14:2259–68.
5. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). U: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citirano 07. svibanj 2023.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
6. Lin JE, Asfour A, Sewell TB, Hooe B, Pryce P, Earley C, i ostali. Neurological issues in children with COVID-19. *Neurosci Lett.* siječanj 2021.;743:135567.
7. Siddique R, Khan S, Shabana, Li M, Xue M, Ghanim KAI, i ostali. Neurological complications of COVID-19 in children and the associated immunological responses. *J King Saud Univ - Sci.* travanj 2022.;34(3):101884.

8. O’Loughlin L, Alvarez Toledo N, Budrie L, Waechter R, Rayner J. A Systematic Review of Severe Neurological Manifestations in Pediatric Patients with Coexisting SARS-CoV-2 Infection. *Neurol Int.* 17. kolovoz 2021.;13(3):410–27.
9. Wang Y, Wang Y, Huo L, Li Q, Chen J, Wang H. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature. *J Neurol.* ožujak 2022.;269(3):1071–92.
10. Yousefi K, Poorbarat S, Abasi Z, Rahimi S, Khakshour A. Viral Meningitis Associated With COVID-19 in a 9-year-old Child: A Case Report. *Pediatr Infect Dis J.* veljača 2021.;40(2):e87–98.
11. Chen TH. Neurological involvement associated with COVID-19 infection in children. *J Neurol Sci.* studeni 2020.;418:117096.
12. Govil-Dalela T, Sivaswamy L. Neurological Effects of COVID-19 in Children. *Pediatr Clin North Am.* listopad 2021.;68(5):1081–91.
13. Angus Wilfong, MD. Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features. U: UpToDate, Douglas R Nordli ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [citirano 25.5.2023.] Dostupno na:  
[https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-classification-etiology-and-clinical-features?topicRef=6203&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/seizures-and-epilepsy-in-children-classification-etiology-and-clinical-features?topicRef=6203&source=see_link)
14. Febrile seizure [Internet]. The Royal Children’s Hospital; 2022. [ažurirano prosinac 2020.; citirano 25.5.2023.] Dostupno na:  
[https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/Febrile\\_seizure/#background](https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Febrile_seizure/#background)

15. Trinká E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, i ostali. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. listopad 2015.;56(10):1515–23.
16. Kurd M, Hashavya S, Benenson S, Gilboa T. Seizures as the main presenting manifestation of acute SARS-CoV-2 infection in children. *Seizure*. studeni 2021.;92:89–93.
17. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, i ostali. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 07. svibanj 2020. [citirano 24. svibanj 2023.];25(18).  
Dostupno na: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600>
18. Vohora D, Jain S, Tripathi M, Potschka H. COVID-19 and seizures: Is there a link? *Epilepsia*. rujan 2020.;61(9):1840–53.
19. M. Ravindra V, Denorme F, D. Alexander M, A. Campbell R, Grandhi R. Endovascular mechanical thrombectomy in a child with COVID-19: Clot analysis reveals a novel pathway in the neuroinflammatory cascade resulting in large-vessel occlusion. *Interv Neuroradiol*. 21. travanj 2022.;159101992210947.
20. Wilson JL, Dowling M, Fullerton HJ. Stroke in Children. *Stroke*. listopad 2021.;52(10):3388–90.
21. Sampaio Rocha-Filho PA. Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management. *Headache J Head Face Pain*. lipanj 2022.;62(6):650–6.

22. Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L, i ostali. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol.* studeni 2021.;28(11):3820–5.
23. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, i ostali. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 21. srpanj 2020.;324(3):259.
24. Mutiawati E, Syahrul S, Fahriani M, Fajar JK, Mamada SS, Maliga HA, i ostali. Global prevalence and pathogenesis of headache in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *F1000Research.* 10. ožujak 2021.;9:1316.
25. Simmons AC, Bonner A, Giel A, Pezzano A, Rothner AD. Probable New Daily Persistent Headache After COVID-19 in Children and Adolescents. *Pediatr Neurol.* srpanj 2022.;132:1–3.
26. Karatas M. Central Vertigo and Dizziness: Epidemiology, Differential Diagnosis, and Common Causes. *The Neurologist.* studeni 2008.;14(6):355–64.
27. Aldè M, Di Bernardino F, Ambrosetti U, Barozzi S, Piatti G, Zanetti D, i ostali. Audiological and vestibular symptoms following SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination in children aged 5–11 years. *Am J Otolaryngol.* siječanj 2023.;44(1):103669.
28. Gürkas E, Dünya B, Köken Ö, Demirdağ T, Yılmaz D, Özyürek H, i ostali. Neurologic manifestations of COVID 19 in children: Prospective study in a single center. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021.;24(6):891.

29. Giannantonio S, Scorpecci A, Montemurri B, Marsella P. Case of COVID-19-induced vestibular neuritis in a child. *BMJ Case Rep.* lipanj 2021.;14(6):e242978.
30. Dilber B, Aydın ZGG, Yeşilbaş O, Sağ E, Aksoy NK, Gündoğmuş F, i ostali. Neurological Manifestations of Pediatric Acute COVID Infections: A Single Center Experience. *J Trop Pediatr.* 02. srpanj 2021.;67(3):fmab062.
31. Le TT, Gutiérrez-Sacristán A, Son J, Hong C, South AM, Beaulieu-Jones BK, i ostali. Multinational characterization of neurological phenotypes in patients hospitalized with COVID-19. *Sci Rep.* 12. listopad 2021.;11(1):20238.
32. Fidancı İ, Aksoy H, Yengil Taci D, Fidancı İ, Ayhan Başer D, Cankurtaran M. Evaluation of the effect of the COVID-19 pandemic on sleep disorders and nutrition in children. *Int J Clin Pract [Internet].* srpanj 2021. [citirano 31. svibanj 2023.];75(7). Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14170>
33. Dondi A, Fetta A, Lenzi J, Morigi F, Candela E, Rocca A, i ostali. Sleep disorders reveal distress among children and adolescents during the Covid-19 first wave: results of a large web-based Italian survey. *Ital J Pediatr.* prosinac 2021.;47(1):130.
34. Werner S, Doerfel C, Biedermann R, Lorenz M, Rasche M, Proquitté H, i ostali. The CSHQ-DE Questionnaire Uncovers Relevant Sleep Disorders in Children and Adolescents with Long COVID. *Children.* 19. rujan 2022.;9(9):1419.
35. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther.* prosinac 2020.;12(1):170.



36. Deoni SC, Beauchemin J, Volpe A, D'Sa V, the RESONANCE Consortium. The COVID-19 Pandemic and Early Child Cognitive Development: A Comparison of Development in Children Born During the Pandemic and Historical References [Internet]. *Pediatrics*; 2021 kol [citirano 01. lipanj 2023.]. Dostupno na: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.08.10.21261846>
37. Cevallos-Macías D, Vizcaíno Salazar G, Siteneski A. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 infection: an updated review. *Investig Clínica*. 03. ožujak 2023.;64(1):108–22.
38. Najafloo R, Majidi J, Asghari A, Aleemardani M, Kamrava SK, Simorgh S, i ostali. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. *ACS Chem Neurosci*. 20. listopad 2021.;12(20):3795–805.
39. Maffei M, Mazzatenta A, Origlia N. Editorial: Loss of taste and smell in COVID-19 patients: A prognostic tool and a starting point to investigate the action of SARS-CoV-2 in the central nervous system. *Front Cell Neurosci*. 03. travanj 2023.;17:1191227.
40. Curtis M, Bhumbra S, Felker MV, Jordan BL, Kim J, Weber M, i ostali. Guillain-Barré Syndrome in a Child With COVID-19 Infection. *Pediatrics*. 01. travanj 2021.;147(4):e2020015115.
41. Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, Motta M, Skenderaj K, Grandinetti R, i ostali. Long COVID in Children and Adolescents. *Life*. 14. veljača 2022.;12(2):285.

42. Guido CA, Lucidi F, Midulla F, Zicari AM, Bove E, Avenoso F, i ostali. Neurological and psychological effects of long COVID in a young population: A cross-sectional study. *Front Neurol.* 17. kolovoz 2022.;13:925144.
43. Morand A, Champion JY, Lepine A, Bosdure E, Luciani L, Cammilleri S, i ostali. Similar patterns of [18F]-FDG brain PET hypometabolism in paediatric and adult patients with long COVID: a paediatric case series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* veljača 2022.;49(3):913–20.
44. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, i ostali. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 23. travanj 2020.;382(17):1663–5.
45. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanasa M, Lancella L, Calò Carducci FI, i ostali. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* rujan 2020.;4(9):653–61.
46. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr.* 02. srpanj 2021.;67(3):fmaa070.
47. Scaglione M, Napoli F, Prato G, Severino M, Bertamino M, Signa S, i ostali. An Atypical Case of Aphasia: Transitory Ischemic Attack in a 13-Year-Old Patient with Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Children.* 30. lipanj 2022.;9(7):983.
48. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, Armstrong K, Ballester L, Betensky M, i ostali. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood.* 15. srpanj 2021.;138(2):190–8.

49. Pinzon RT, Wijaya VO, Jody AA, Nunsio PN, Buana RB. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. kolovoz 2022.;15(8):856–69.
50. Finsterer J, Scorza FA, Scorza C, Fiorini A. COVID-19 associated cranial nerve neuropathy: A systematic review. *Bosn J Basic Med Sci* [Internet]. 11. kolovoz 2021. [citirano 20. lipanj 2023.]; Dostupno na: <https://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/6341>
51. Hixon AM, Thaker AA, Pelak VS. Persistent visual dysfunction following posterior reversible encephalopathy syndrome due to COVID-19: Case series and literature review. *Eur J Neurol*. listopad 2021.;28(10):3289–302.
52. Gaughan M, Connolly S, O’Riordan S, Tubridy N, McGuigan C, Kinsella JA. Pediatric Parainfectious Encephalitis Associated With COVID-19. *Neurology*. 16. ožujak 2021.;96(11):541–4.
53. South-West Yorkshire NHS Trust, Fieldhead Hospital, Wakefield, United Kingdom, Lazzari C, Steering Committee for the Study of COVID-19 Psychiatry, London, United Kingdom, Shoka A, Essex Partnership University Foundation NHS Trust, The King’s Wood Centre, Colchester, United Kingdom, Steering Committee for the Study of COVID-19 Psychiatry, London, United Kingdom, i ostali. *PSYCHIATRY IN TIME OF COVID-19 PANDEMIC*. *Psychiatr Danub*. 12. kolovoz 2020.;32(2):229–35.
54. Gupta M, Gupta N, Esang M. Long COVID in Children and Adolescents. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 26. travanj 2022. [citirano 13. lipanj 2023.];24(2).

Dostupno na: <https://www.psychiatrist.com/pcc/covid-19/long-covid-children-adolescents/>

55. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J.* prosinac 2021.;40(12):e482–7.
56. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 Condition. *Annu Rev Med.* 27. siječanj 2023.;74(1):55–64.

## 10. Životopis

Petra Jugovac je rođena 05.11.1998. u Zagrebu. Upisuje Osnovnu školu Stenjevec 2005. godine te ju završava 2013. godine i nastavlja školovanje u V. gimnaziji u Zagrebu. Srednju školu je završila 2017. godine te iste godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine koji završava 2023. godine. Na fakultetu je radila kao demonstrator u Kabinetu vještina na Zavodu za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu te kao demonstrator na Zavodu za biologiju i genetiku.