

Παθογένεια και κλινικές εκδηλώσεις της νόσου COVID-19: Μία ακόμη έκφανση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

Π. Ανυφαντή¹
Μ. Γαβριηλάκη²
Α. Λαζαρίδης¹
Β. Νικολαΐδου¹

Α. Τριανταφύλλου¹
Σ. Λάμπρου¹
Σ. Δούμα¹
Ε. Γκαλιαγκούση¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σύμφωνα με τα δεδομένα που έχουν αποκτηθεί πρόσφατα, τα σημεία και συμπτώματα της σοβαρής νόσου COVID-19 (coronavirus disease-2019) προσομοιάζουν τον κλινικό φαινότυπο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και εμπλέκουν κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Πράγματι, η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων θεωρείται ότι χαρακτηρίζει διάφορες ιικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων αυτών που αποδίδονται σε παλαιότερα στελέχη κορωνοϊών. Η εμπειρία που έχει αποκτηθεί από παλαιότερους κορωνοϊούς έχει εγείρει υποθέσεις για το ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην παθοφυσιολογία του SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), οι οποίες βρίσκονται υπό έλεγχο σε πειραματικές και κλινικές μελέτες. Συνεπώς, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανασκόπηση των δεδομένων που είναι γνωστά για τον ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας από προηγούμενους κορωνοϊούς και ιδιαίτερα η παρουσίαση των σχετικών δεδομένων που έχουν αποκτηθεί από τη νόσο COVID-19, ιδίως ως προς την παθογένεια και τον κλινικό της φαινότυπο. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να αποτελεί τον κοινό παρονομαστή πολλαπλών κλινικών εκδηλώσεων της σοβαρής COVID-19 νόσου, που εξακολουθούν να προβληματίζουν τους θεράποντες ιατρούς. Δεδομένης της παγκόσμιας πρόκλησης που αποτελεί η πανδημία, η καλύτερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών είναι απαραίτητη και θα μπορούσε να επηρεάσει σημαντικά τους θεραπευτικούς χειρισμούς αυτών των ασθενών.

Λέξεις-κλειδιά: θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, συμπλήρωμα, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα, οι κλινικές εκδηλώσεις της σοβαρής COVID-19 (coronavirus disease-2019) νόσου παρουσιάζουν σημαντικές ομοιότητες με τον κλινικό φαινότυπο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και μοιράζονται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς¹. Δεν είναι τυχαίο ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει προταθεί ως βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός σε λοιμώξεις από διάφορους ιούς, συμπερι-

λαμβανομένων αυτών που οφείλονται σε προηγούμενους κορωνοϊούς^{2,3}. Η εμπειρία που έχει αποκτηθεί από αντίστοιχες λοιμώξεις έχει οδηγήσει σε μελέτες με επίκεντρο τον ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Πράγματι, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί τον κοινό παρονομαστή πολλαπλών κλινικών εκδηλώσεων της σοβαρής COVID-19 νόσου. Καθώς η καλύτερη κατανόηση των εμπλεκόμενων παθοφυ-

¹Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη ²Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης Παπαγεωργίου, Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης - Νέας Ευκαρπίας, 56429, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 2310 991 533 • Fax: +30 2310 991 534 • E-mail: eugalant@yahoo.com

σιολογικών μηχανισμών θα μπορούσε να συνεισφέρει σημαντικά στη βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση του ρόλου της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη σοβαρή COVID-19 νόσο, με έμφαση στην παθοφυσιολογία, τα υπάρχοντα δεδομένα από προηγούμενους κορωνοϊούς και τον κλινικό φαινότυπο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στους νοσούντες από COVID-19.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Το ενδοθήλιο απαρτίζεται από μία στιβάδα κυττάρων που καλύπτει το εσωτερικό του αυλού των αγγείων δημιουργώντας έναν μηχανικό φραγμό, αποτελώντας συγχρόνως ένα μεταβολικό όργανο που ρυθμίζει ενεργά τον αγγειακό τόνο. Παράγει μια πλειάδα αγγειοδραστικών ουσιών ανάλογα με τα ερεθίσματα που δέχεται και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιοστασίας του αγγειακού τοιχώματος μέσω της αλληλεπίδρασής του με τα συστατικά του αίματος και άλλα κυκλοφορούντα κύτταρα. Προάγει την προσκόλληση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων σε περιπτώσεις αγγειακής βλάβης επαγόμενης από φλεγμονή ή λοίμωξη. Συμβάλλει δραστικά στην αποκατάσταση της συνοχής του αγγειακού τοιχώματος και αναστέλλει την υπερβολική ενεργοποίηση του θρομβωτικού μηχανισμού^{4,5}. Οι περισσότερες δράσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων καθορίζονται από τη σύνθεση και την απελευθέρωση μιας ποικιλίας αγγειοδραστικών (φλεγμονωδών, αγγειοπροστατευτικών, αγγειογενετικών, θρομβωτικών και αντιθρομβωτικών) ουσιών απαραίτητων για τη διατήρηση της ομοιοστασίας εντός των αγγείων, με κυριότερη το μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide, NO)⁴. Η κύρια πηγή του NO εντός των αγγείων είναι η ισομορφή 3 της ενδοθηλιακής συνθάσης του NO (endothelial nitric oxide synthase-3, eNOS3), η οποία παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια⁶. Το ένζυμο καθίσταται ενεργό από την παρουσία του συμπλέγματος Ca²⁺/καλμοδουλίνης (Ca²⁺/Calmodulin, CaM). Μπορεί να ενεργοποιηθεί και μετά από φωσφορύλιωση, η οποία συμβαίνει με την επίδραση αυξημένης διατημηματικής τάσης (shear stress) στο τοίχωμα του αγγείου, διαδικασία η οποία δεν απαιτεί απαραίτητα την παρουσία του συμπλέγματος Ca²⁺/CaM^{7,8}. Επιπλέον, κάτω από συνθήκες αυξη-

μένου οξειδωτικού στρες, προάγεται η οξειδωση της τετραϋδροβιοπτερίνης (tetrahydrobiopterin, BH4), η οποία είναι απαραίτητη για τον σχηματισμό και τη σταθερότητα της eNOS3⁹. Όταν ελαττώνονται τα αποθέματα της BH4, η eNOS3 δεν μπορεί να συζευχθεί και οδηγεί στην παραγωγή του τοξικού υπεροξειδίου, αντί για NO¹⁰.

Βάσει των παραπάνω, καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένο οξειδωτικό στρες ελαττώνουν τη βιοσύνθεση και τη διαθεσιμότητα του NO, με αποτέλεσμα την απώλεια των αγγειοδιασταλτικών, αντιαθηροσκληρωτικών, αντιφλεγμονωδών και αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων του ενδοθηλίου και την υπεροχή ενός φαινοτύπου που προάγει την αγγειοσύσπαση, αθηροσκλήρωση, θρόμβωση και φλεγμονή στο αρτηριακό τοίχωμα. Αυτές οι διεργασίες συνδέονται άμεσα με την παθογένεση, την εξέλιξη και τις επιπλοκές των καρδιαγγειακών νοσημάτων¹¹. Πράγματι, η ύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας έχει καταγραφεί από τα πολύ πρώιμα στάδια και σε όλο το φάσμα των καρδιαγγειακών παθήσεων είτε με τη βοήθεια αγγειακών μεθόδων, όπως η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή (flow-mediated dilation, FMD) στη βραχιόνια αρτηρία, είτε με τη μέτρηση βιοδεικτών όπως η ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (asymmetrical dimethylarginine, ADMA), η οξειδωμένη LDL (oxidized LDL, oxLDL) και τα ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (endothelial microvesicles, EMVs^{12,13}).

Παρά την ευρέως γνωστή συσχέτιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η παρουσία της είναι εμφανής σε διάφορες μεταδοτικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των ιικών λοιμώξεων, όπου προάγει χαρακτηριστικά τις διαταραχές της πήξης. Στις τελευταίες, η διαταραχή της συνέχειας του ενδοθηλίου παίζει κρίσιμο ρόλο και μπορεί να προκληθεί είτε απευθείας από την «επίθεση» των ιικών σωματιδίων είτε από την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του ενδοθηλίου που επάγεται από υποκειμένες ανοσιακές αντιδράσεις⁵.

ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΚΟΡΩΝΟΪΩΝ

Η απώλεια των φυσιολογικών ιδιοτήτων του ενδοθηλίου είτε άμεσα μέσω ενεργοποίησης σηματοδοτικών μονοπατιών είτε έμμεσα κυρίως μέσω αυξημένης παραγωγής κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή, και η επακόλουθη απορρύθμιση

του μηχανισμού της πήξης έχουν περιγραφεί στην παθοφυσιολογία των λοιμώξεων από προηγούμενους κορωνοϊούς^{2,3}.

Εδώ και δύο περίπου δεκαετίες, ο SARS-CoV αναγνωρίζεται ως αιτιολογικός παράγοντας για τις επιδημίες SARS που συσχετίζονται με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Ο SARS-CoV στοχεύει κατά κύριο λόγο τα πνευμονοκύτταρα και εντεροκύτταρα λόγω της άφθονης έκφρασης από αυτά του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης-2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), που αποτελεί τον κύριο λειτουργικό υποδοχέα για τον SARS-CoV. Παρά το γεγονός ότι το ACE2 εκφράζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε όλο του εύρους του αγγειακού συστήματος, λίγες μελέτες συνδέουν άμεσα τον SARS-CoV με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία¹⁴. Ωστόσο, σε μελέτη 22 ασθενών ανιχνεύτηκαν αυτοαντισώματα έναντι ενδοθηλιακών κυττάρων των πνευμόνων που θα μπορούσαν να προάγουν την εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα¹⁵. Επιπρόσθετα, νεκροτομικά ευρήματα ασθενών με SARS έχουν καταδείξει την παρουσία αγγειίτιδας και φλεγμονής των ενδοθηλιακών κυττάρων, παρότι η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων και ο ρόλος τους στην εξέλιξη της νόσου δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς^{16,17}.

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ ΣΕ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΚΟΡΩΝΟΪΩΝ

Ασθενείς προσβεβλημένοι από κορωνοϊό [COVID-19, SARS-CoV-1, και αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (Middle East respiratory syndrome/MERS-CoV)] παρουσιάζουν αυξημένη προδιάθεση σε θρομβώσεις καταγεγραμμένη τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*¹⁸. Σε αναδρομική μελέτη 153 ασθενών με SARS, θρομβοκυττάρωση και παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (partial thromboplastin time, aPTT) καταγράφηκε σε 49% και 63% αυτών, αντίστοιχα, ενώ 2,5% ανέπτυξαν το σύνδρομο διάχυτης ενδαγγειακής πήξης¹⁹. Άλλες διαταραχές του μηχανισμού πήξης που έχουν καταγραφεί σε ασθενείς με SARS περιλαμβάνουν αυξημένα επίπεδα θρομβοποιητίνης, παράγοντα von Willebrand και αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)^{20,21}. Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με SARS, έχει παρατηρηθεί αυξημένος ρυθμός θρομβοεμβολικών επιπλοκών όπως πνευμονική εμβολή, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια από προσβολή των

μεγάλων αγγείων, και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση²², με την τελευταία να αφορά μέχρι και 30% ασθενών που νοσηλεύονται σε κρίσιμη κατάσταση²³. Μάλιστα, η υπερπηκτική διάθεση ασθενών με SARS φαίνεται να υφίσταται ακόμα και χωρίς την παρουσία των αντίστοιχων κλινικών εκδηλώσεων. Αντίστοιχα νεκροτομικά ευρήματα είναι συμβατά με τον σχηματισμό μικροαγγειακών θρόμβων στις πνευμονικές φλέβες και με εικόνα συστηματικής αγγειίτιδας σε διάφορους ιστούς που συσχετίζεται με φλεγμονή των ενδοθηλιακών κυττάρων και ευρήματα κυτταρικού πολλαπλασιασμού, οιδήματος και τελικώς απόπτωσης¹⁶. Επιπρόσθετες παθολογοανατομικές αναλύσεις έχουν καταδείξει διάσπαρτα μικροέμφρακτα οφειλόμενα σε ενδαγγειακούς θρόμβους σε πολλαπλά όργανα²⁴.

Κατ' αντιστοιχία με τον SARS-CoV, ο MERS-CoV αναγνωρίστηκε ως αιτιολογικός παράγοντας της σοβαρής έξαρσης MERS την τελευταία δεκαετία. Ο MERS-CoV παρουσιάζει χαμηλή δομική ομοιολογία και διαφορετική οδό επιλοίμωξης, με το ένζυμο διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP4) να αποτελεί τον κύριο λειτουργικό υποδοχέα έναντι του ACE2 που χρησιμοποιεί ο SARS-CoV. Ωστόσο, ο MERS-CoV παρουσιάζει *in vitro* τον ευρύτερο τροπισμό ιστών, συμπεριλαμβανομένου του ενδοθηλίου, σε σύγκριση με τους λοιπούς κορωνοϊούς που έχουν μελετηθεί^{25,26}. Μελέτες ανοσοϊστοχημείας έχουν δείξει την παρουσία του MERS-CoV σε ενδοθηλιακά κύτταρα, ιδιαίτερα της πνευμονικής κυκλοφορίας²⁷, αλλά και σε απομακρυσμένα όργανα²⁸.

ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ COVID-19

– Παθοφυσιολογία

Λαμβάνοντας υπόψη τη γνώση που έχει αποκτηθεί από λοιμώξεις από προηγούμενους κορωνοϊούς, πρόσφατες μελέτες εμπλέκουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος στην παθογένεια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε λοιμώξεις από COVID-19²⁹. Το συμπλήρωμα διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο σε διάφορα σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως χαρακτηριστικά η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια^{30,31}. Πράγματι, η σοβαρή νόσος από COVID-19 φέρει σημαντικές ομοιότητες με τα σύνδρομα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας όσον αφορά στην παθοφυσιολογία και τον κλινικό φαινότυπο³². Αυτές οι

ομοιότητες θα μπορούσαν να επηρεάσουν καθοριστικά και τις θεραπευτικές επιλογές, καθώς οι αναστολείς του συμπληρώματος έχουν δείξει ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στη νόσηση από COVID-19^{33,34}.

Όπως και στους λοιπούς κορωνοϊούς, τα περικύτταρα με υψηλή έκφραση ACE2 αποτελούν κύτταρα-στόχο του COVID-19 καταλήγοντας σε βλάβη του ενδοθηλίου και των μικρών αγγείων. Καθώς ο ACE2 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα καρδιακά μυοκύτταρα, η βλάβη του μυοκαρδίου μπορεί να συνοδεύει τη νόσο από COVID-19³⁵. Αντίστοιχα, ο τροπισμός του ιού για τους νεφρούς ερμηνεύεται από την υψηλή έκφραση του ACE2 στα ποδοκύτταρα και σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα των νεφρών³⁶. Τα νευρολογικά σημεία και συμπτώματα των προσβεβλημένων ασθενών υποστηρίζουν νευροτρόπο δράση του ιού, παρότι τα δεδομένα είναι λιγότερα συγκριτικά. Σε πειραματικά μοντέλα έχει δείχθει άμεση προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) από άλλους κορωνοϊούς, ενώ η έκφραση του ACE2 έχει δείχθει και στο νευρωνικό αγγειακό δίκτυο³⁷. Εικάζεται ότι ο COVID-19 προσβάλλει το ΚΝΣ αιματογενώς, μέσω των οσφρητικών βολβών, συνάψεων ή των περιφερικών νευρών. Πράγματι, ιικά σωματίδια έχουν βρεθεί στο ενδοθήλιο των τριχοειδικών αγγείων του εγκεφάλου³⁸, ενώ το RNA του ιού έχει ανιχνευτεί σε χαμηλούς τίτλους στον εγκέφαλο σε νεκροτομικά παρασκευάσματα³⁹. Τα δεδομένα αυτά φαίνεται να επιβεβαιώνουν την επικρατέστερη θεωρία της αιματογενούς διασποράς στον εγκέφαλο που καταλήγει σε εγκεφαλική βλάβη. Μάλιστα, θεωρείται ότι ακόμα προτού συμβεί η νευρωνική προσβολή με τις αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις, η ενδοθηλιακή βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη των εγκεφαλικών τριχοειδών με εικόνα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας⁴⁰. Ωστόσο, οι μηχανισμοί πρόκλησης νευρολογικής βλάβης από τον COVID-19 παραμένουν μη επαρκώς μελετημένοι και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης⁴¹. Για παράδειγμα, έχει καταγραφεί περίπτωση οξείας διάχυτης εγκεφαλομυελίτιδας που αποδόθηκε σε ανοσολογικής αρχής συμμετοχή του ΚΝΣ μετά από προσβολή από COVID-19⁴². Συνεπώς, δεν μπορούν να αποκλειστούν εναλλακτικές οδοί άμεσης προσβολής του ΚΝΣ ή έμμεσης μέσω κινητοποίησης νευρολογικών μηχανισμών.

– Κλινικός φαινότυπος

Η βλάβη του ενδοθηλίου με την επακόλουθη ενεργοποίηση του συμπληρώματος, την υπερπηκτική κατάσταση και παραγωγή της θρομβίνης φαίνεται να αποτελεί τον κοινό παρονομαστή των ποικίλων κλινικών σημείων και συμπτωμάτων στη νόσο COVID-19, οι οποίες περιλαμβάνουν και συνδέονται άμεσα με την εκδήλωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Μικροαγγειακή θρόμβωση

Νεκροτομικά ευρήματα σε ασθενείς με SARS-CoV-2 λοίμωξη έχουν καταδείξει καταστροφική μικροαγγειακή βλάβη, με την πνευμονική ενδοθηλίτιδα, τη θρόμβωση και την αγγειογένεση να αποτελούν διακριτά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά των πνευμόνων σε ασθενείς με COVID-19 σε σύγκριση με τη μόλυνση από τη γρίπη Α (H1N1) και τους μη μολυνθέντες μάρτυρες⁴³.

Φλεβική θρόμβωση

Η φλεβική θρόμβωση η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) ή πνευμονική εμβολή (ΠΕ) εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με βαριά COVID-19 λοίμωξη παρά την προφυλακτική αντιπηκτική θεραπεία. Παθολογοανατομικές μελέτες ανέδειξαν τη γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια σε συνδυασμό με ΠΕ ή ΕΒΦΘ^{44,45}. Ενδεικτικά, ΠΕ έχει βρεθεί σε παθολογοανατομικά παρασκευάσματα σχεδόν σε έναν στους 5 ασθενείς, παρά τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής⁴⁴. Σε μια άλλη μελέτη διενεργήθηκε νεκροψία σε 12 ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη, τέσσερις εκ των οποίων ελάμβαναν αντιπηκτικά. ΕΒΦΘ εντοπίστηκε σε επτά (58%) ασθενείς, παρότι σε κανέναν δεν προϋπήρχε η κλινική υποψία⁴⁵. Η ΠΕ ήταν η κύρια αιτία θανάτου σε τέσσερις ασθενείς. Στις προαναφερθείσες μελέτες παρατηρήθηκε πως οι ασθενείς με φλεβική θρόμβωση εμφάνιζαν υψηλό δείκτη μάζας σώματος και ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων, υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη.

Τονίζεται ότι η φλεβική θρόμβωση εμφανίζεται σε ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά (14% έως 81%) σε βαρέως πάσχοντες COVID-19 ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ)^{46,47}. Μάλιστα, η ΠΕ έχει καταγραφεί ως η πλέον συχνά απαντώμενη θρομβωτική επιπλοκή σε αυτούς τους

ασθενείς με συχνότητα που αγγίζει το 81%⁴⁶. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19, η φλεβική θρόμβωση εμφανίζεται σε μικρότερη συχνότητα (3% έως 21%) ενώ για τους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα⁴⁸⁻⁵⁰. Λόγω των επανειλημμένως παρατηρούμενων υψηλών ποσοστών φλεβοθρόμβωσης σε λοίμωξη από COVID-19, πρόσφατα εκδόθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη θρομβοπροφύλαξη. Προτείνεται μία πιο επιθετική δοσολογία με παρατεταμένη διάρκεια μετά τη νοσηλεία και δίνεται έμφαση στην εξατομικευμένη προσέγγιση, λαμβάνοντας υπόψη τον μέσο δείκτη μάζας σώματος, την παρουσία σοβαρής θρομβοπενίας καθώς και τυχόν αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα^{51,52}.

Οξεία ισχαιμία άκρων

Περιπτώσεις οξείας ισχαιμίας άνω ή κάτω άκρου με ενδεχόμενη ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης έχουν καταγραφεί ως μία λιγότερο συχνά απαντώμενη αρτηριακή θρομβωτική επιπλοκή σε λοίμωξη από COVID-19^{53,54}. Και αυτή η επιπλοκή έχει εμφανιστεί ακόμα και σε ασθενείς που ελάμβαναν προφυλακτικά ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους⁵⁵. Σε πρόσφατη μελέτη 20 ασθενών με COVID-19, επιτυχής επαναμιάτωση επετεύχθη σε 12 από τους 17 (70,6%)⁵⁶.

Καρδιαγγειακά συμβλήματα

Οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου, η οποία αποδεικνύεται από επηρεασμένους καρδιακούς δείκτες (αυξημένη τροπονίνη, αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ή υπερηχοκαρδιογραφικές ανωμαλίες) είναι η πιο συχνά αναφερόμενη καρδιαγγειακή επιπλοκή της λοίμωξης από COVID-19⁵⁷. Ο επιπολασμός της ισχαιμίας του μυοκαρδίου ποικίλλει από 7% έως 28%⁵⁸⁻⁶³. Μελέτες έχουν συσχετίσει την αύξηση της τροπονίνης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με πιο βαριά κλινική πορεία και δυσμενέστερη πρόγνωση^{58,59,62}. Η εγκατάσταση καρδιακής ανεπάρκειας έχει προταθεί ως επιπρόσθετος επιβαρυντικός προγνωστικός παράγοντας έκβασης σε ασθενείς με νόσο COVID-19⁶⁴. Ενδεικτικά, σε μία μελέτη από τη Wuhan σε 191 νοσηλευόμενους ασθενείς, καρδιακή ανεπάρκεια ανεβρέθη στο 50% των θανόντων και μόνο στο 12% των ασθενών που επέζησαν^{64,65}.

Εκτός από την ισχαιμία του μυοκαρδίου και την καρδιακή ανεπάρκεια, τα δεδομένα για άλλα καρδιαγγειακά συμπτώματα σχετιζόμενα με COVID-

19 είναι περιορισμένα. Έχουν περιγραφεί τόσο ταχυαρρυθμίες όσο και βραδυαρρυθμίες. Όπως θα ήταν αναμενόμενο, η επίπτωση ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ (44,4% έναντι 8,9%)⁶⁶. Σύμφωνα με την έκθεση της Εθνικής Επιτροπής Υγείας της Κίνας, καρδιαγγειακά συμπτώματα, όπως αίσθημα παλμών και πόνος στο στήθος, υπήρξαν η πρώτη κλινική εκδήλωση της λοίμωξης από COVID-19 σε ορισμένους ασθενείς⁶⁷. Ωστόσο, η εκδήλωση συμπτωμάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα και οι ενδείξεις ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με COVID-19 έχουν βρεθεί να συσχετίζονται άμεσα με την παρουσία προϋπαρχουσών καρδιαγγειακών παθήσεων και καρδιακών παραγόντων κινδύνου⁶². Συμπερασματικά, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι η καρδιακή συμμετοχή αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης σοβαρής νόσου. Σε κάθε περίπτωση, τόσο οι προϋπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όσο και η εμφάνιση οξείας καρδιακής βλάβης επιβαρύνουν σημαντικά την πρόγνωση⁶⁵.

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) είναι μία συχνή εξωπνευμονική θρομβοεμβολική επιπλοκή της νόσου COVID-19. Υπάρχουν αναφορές ισχαιμικού ΑΕΕ τόσο ως πρώτου συμπτώματος της λοίμωξης (εμφανιζόμενο ιδίως ως θρόμβωση μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας, ακόμη και σε νέους ασθενείς) όσο και ως επιπλοκής κατά τη διάρκεια της νοσηλείας^{68,69}. Σε αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, ο επιπολασμός του ισχαιμικού ΑΕΕ στον συγκεκριμένο πληθυσμό κυμαίνεται από 1,3% έως 46%⁷⁰⁻⁷⁴. Η νόσος των μεγάλων αγγείων με θρόμβωση της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας ως επιπλοκή του COVID-19 έχει συσχετιστεί με ανοσολογικούς μηχανισμούς και συγκεκριμένα με την εμφάνιση θετικού αντιπηκτικού του λύκου περιστατικών⁷⁵. Ωστόσο, τα αντισώματα αυτά μπορεί να αρνητικοποιηθούν μετά τη νόσηση και η κλινική τους σημασία παραμένει αμφίβολη⁷⁶. Ο πιο πιθανός μηχανισμός πρώιμων ΑΕΕ κατά τη διάρκεια της COVID-19 νόσου θεωρείται η επακόλουθη υπερπηκτικότητα και αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω ενεργοποίησης κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή. Η αυξημένη ευαισθητοποίηση και η κλινική υποψία είναι μείζονος σημασίας για την άμεση εφαρμογή θεραπείας επα-

ναιμάτωσης (θρομβόλυση ή μηχανική θρομβεκτομή) σε υποψήφιους ασθενείς με νόσο COVID-19 που παρουσιάζουν οξεία νευρολογική σημειολογία⁷⁷. Τέλος, υπάρχουν περιγραφές ασθενών με αιμορραγικό ΑΕΕ, θρόμβωση φλεβωδών κόλπου του εγκεφάλου και αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος που θεωρήθηκαν σπάνιες επιπλοκές του COVID-19^{71,73,78,79}.

Λοιπές νευρολογικές εκδηλώσεις

Υπάρχουν επαρκή στοιχεία στη διεθνή βιβλιογραφία που υποστηρίζουν ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να προσβάλλει το κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα προκαλώντας διάφορες νευρολογικές εκδηλώσεις^{70,80}. Σε σύντομο χρονικό διάστημα από την έναρξη της πανδημίας, πρώιμα συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, μυαλγίες, ανοσμία, αγευσία, οφθαλμοπάρεση, διαταραχή επιπέδου συνείδησης σε ασθενείς με COVID-19 αποδόθηκαν στη νευροτροπό δράση του ιού⁸¹⁻⁸⁶, ενώ η βαριά COVID-19 νόσος μπορεί να εκδηλωθεί ως εγκεφαλοπάθεια ή/και εγκεφαλίτιδα^{70,71,87}.

Έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες μεθοδολογικής αναφοράς των νευρολογικών επιπλοκών του COVID-19⁸⁸, ωστόσο οι καταγεγραμμένες συχνότητες κάποιου τύπου δευτερογενών νευρολογικών συμβάντων ποικίλλουν σημαντικά (6-57%)^{70,73,80,89,90}. Έχουν βρεθεί ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα συμβατά με εγκεφαλοπάθεια στην πλειονότητα των νοσηλευόμενων ασθενών σε ΜΕΘ, χωρίς ωστόσο να καταστεί δυνατή η απομόνωση του ιού με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό⁹¹. Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί οξεία de novo ψυχωτικά και νευροψυχιατρικά συμπτώματα, υπερκινησίες, γενικευμένος μυόκλωνος και επιληπτική κατάσταση ταυτόχρονα με τη λοίμωξη από COVID-19^{73,92-94}. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι επιζώντες ασθενείς με COVID-19 εμφανίζουν νευρολογική σημειολογία ως επακόλουθο της νοσηλείας σε ΜΕΘ, όπως νευροπάθεια ή μυοπάθεια κρίσιμης νόσου και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις^{95,96}. Τέλος, ένας αυξανόμενος αριθμός μεμονωμένων αναφορών υποστηρίζει τη συσχέτιση του COVID-19 με μεταλοιμώδεις νευρολογικές εκδηλώσεις όπως το σύνδρομο Miller Fisher και Guillain-Barré⁹⁷⁻¹⁰⁴.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση την ήδη υπάρχουσα γνώση από τις λοιμώξεις από προηγούμενους κορωνοϊούς και την

εμπειρία που συσσωρεύεται στο μικρό χρονικό διάστημα κατά το οποίο ο SARS-CoV2 έχει γίνει γνωστός, η φυσική ιστορία και εξέλιξη της νόσου COVID-19 αποτελεί μία ακόμα έκφανση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η μελέτη της επίδρασης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην εξέλιξη της COVID-19 είναι απαραίτητη για την κατανόηση της πολυσυστηματικής προσβολής της νόσου και θα μπορούσε να αποβεί ωφέλιμη περαιτέρω με την ανάπτυξη κατάλληλων θεραπευτικών σχημάτων. Παρότι επί του παρόντος δεν υπάρχουν φαρμακευτικά σκευάσματα που να στοχεύουν άμεσα και πρωταρχικά στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η χορήγηση αναστολέων του συμπληρώματος φαίνεται να αποτελεί μία ελπιδοφόρα προσέγγιση στη νόσο COVID-19¹⁰⁵. Δεδομένης της εξέλιξης της νόσου COVID-19 σε πανδημία και παγκόσμια έκτακτη κατάσταση υγείας, η ανάγκη πραγματοποίησης καλά σχεδιασμένων πειραματικών και κλινικών μελετών με επίκεντρο την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη νόσο έχει ανακύψει ως μείζονος σημασίας.

Χρηματοδότηση: Η κα Π. Ανυφαντή και η κα Ε. Γκαλιαγκούση λαμβάνουν χρηματοδότηση από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση» για την ερευνητική πρόταση «Αξιολόγηση νεότερων δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και θρομβωτικού μικροπεριβάλλοντος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα: συσχέτιση με δείκτες υποκλινικής φλεγμονής και καρδιαγγειακής βλάβης», που υλοποιείται στο πλαίσιο της Πράξης «Υποστήριξη ερευνητών με έμφαση στους νέους ερευνητές – κύκλος Β'» (κωδικός ΟΠΣ 5047870).

SUMMARY

Anyfanti P, Gavriilaki M, Lazaridis A, Nikolaidou B, Triantafyllou A, Lamprou S, Douma S, Gkaliagkousi E

Pathogenesis and clinical manifestations of COVID-19 disease: another example of endothelial dysfunction

Arterial Hypertension 2020; 29: 98-107.

Recent evidence suggests that signs and symptoms of severe COVID-19 (coronavirus disease-2019) infection resemble the clinical phenotype of endothelial dysfunction, implicating mutual pathophysiological pathways. Indeed, dysfunction of the endothelial cells is

believed to mitigate several viral infections, including those caused by previous coronaviruses. Experience from previous coronaviruses has triggered hypotheses on the role of endothelial dysfunction in the pathophysiology of SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), which are currently tested in experimental and clinical studies. Hence, the purpose of the present study was to review current literature on endothelial dysfunction in previous coronaviruses, and present available data on the role of endothelial dysfunction in COVID-19 infection in terms of pathophysiology and clinical phenotype. Endothelial dysfunction seems to be the common denominator of multiple clinical aspects of severe COVID-19 infection, that are still problematic for treating physicians. Given the global impact of this pandemic, better understanding of the pathophysiology is warranted and could significantly affect management of patients.

Key-words: thrombotic microangiopathy, COVID-19, complement, endothelial dysfunction

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10234): 1417-8.
- Steinberg BE, Goldenberg NM, Lee WL. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: A review of mechanisms and methods. *Antiviral research* 2012; 93(1): 2-15.
- Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, et al. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *Journal of medical virology* 2012; 84(10): 1680-96.
- Michiels C. Endothelial cell functions. *Journal of cellular physiology* 2003; 196(3): 430-43.
- Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci* 2013; 9(10): 1057-69.
- Gkaliagkousi E, Ritter J, Ferro A. Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation. *Circulation research* 2007; 101(7): 654-62.
- Fleming I, Bauersachs J, Busse R. Calcium-dependent and calcium-independent activation of the endothelial NO synthase. *Journal of vascular research* 1997; 34(3): 165-74.
- Gkaliagkousi E, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Nitric oxide dysfunction in vascular endothelium and platelets: role in essential hypertension. *Journal of hypertension* 2009; 27(12): 2310-20.
- List BM, Klosch B, Volker C, et al. Characterization of bovine endothelial nitric oxide synthase as a homodimer with down-regulated uncoupled NADPH oxidase activity: tetrahydrobiopterin binding kinetics and role of haem in dimerization. *The Biochemical journal* 1997; 323 (Pt 1): 159-65.
- Bevers LM, Braam B, Post JA, et al. Tetrahydrobiopterin, but not L-arginine, decreases NO synthase uncoupling in cells expressing high levels of endothelial NO synthase. *Hypertension* 2006; 47(1): 87-94.
- Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Current hypertension reports* 2015; 17(11): 85.
- Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Vasileiadis I, et al. Endothelial Microvesicles Circulating in Peripheral and Coronary Circulation Are Associated With Central Blood Pressure in Coronary Artery Disease. *American journal of hypertension* 2019; 32(12): 1199-205.
- Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, et al. Asymmetric dimethylarginine levels are associated with augmentation index across naive untreated patients with different hypertension phenotypes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20(4): 680-5.
- Guo Y, Korteweg C, McNutt MA, Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus research* 2008; 133(1): 4-12.
- Yang YH, Huang YH, Chuang YH, et al. Autoantibodies against human epithelial cells and endothelial cells after severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus infection. *J Med Virol* 2005; 7(1): 1-7.
- Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *The Journal of pathology* 2003; 200(3): 282-9.
- Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Pulmonary pathology of severe acute respiratory syndrome in Toronto. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2005; 18(1): 1-10.
- Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2020; 127: 104362.
- Wong RS, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003; 326(7403): 1358-62.
- Yang M, Ng MH, Li CK, et al. Thrombopoietin levels increased in patients with severe acute respiratory syndrome. *Thrombosis research* 2008; 122(4): 473-7.
- Wu YP, Wei R, Liu ZH, et al. Analysis of thrombotic factors in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients. *Thrombosis and haemostasis* 2006; 96(1): 100-1.
- Lew TW, Kwek TK, Tai D, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2003; 290(3): 374-80.
- Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Journal of neurology* 2004; 251(10): 1227-31.
- Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2004; 128(2): 195-204.

25. Zhou J, Chu H, Chan JF, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: virus-host cell interactions and implications on pathogenesis. *Virology journal* 2015; 12: 218.
26. van den Brand JM, Smits SL, Haagmans BL. Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *The Journal of pathology* 2015; 235(2): 175-84.
27. Zhou J, Chu H, Li C, et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis. *The Journal of infectious diseases* 2014; 209(9): 1331-42.
28. Chan RW, Chan MC, Agnihothram S, et al. Tropism of and innate immune responses to the novel human betacoronavirus lineage C virus in human ex vivo respiratory organ cultures. *Journal of virology* 2013; 87(12): 6604-14.
29. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, et al. Complement as a target in COVID-19? *Nature reviews Immunology* 2020; 20(6): 343-4.
30. Gavriilaki E, Touloumenidou T, Sakellari I, et al. Pretransplant Genetic Susceptibility: Clinical Relevance in Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Thrombosis and haemostasis*. 2020; 120(4): 638-46.
31. Gavriilaki E, Chrysanthopoulou A, Sakellari I, et al. Linking Complement Activation, Coagulation, and Neutrophils in Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Thrombosis and haemostasis* 2019; 119(9): 1433-40.
32. Gavriilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br J Haematol* 2020.
33. Diurno F, Numis FG, Porta G, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *European review for medical and pharmacological sciences* 2020; 24(7): 4040-7.
34. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin Immunol* 2020; 215: 108450.
35. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular research* 2020.
36. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of virology* 2020; 94(7).
37. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 2008; 82(15): 7264-75.
38. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020.
39. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*.0(0):null.
40. 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. *ACS Chemical Neuroscience* 2020; 11(7): 995-8.
41. Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, Maia LF, Pisani A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *European journal of neurology* 2020.
42. Novi G, Rossi T, Pedemonte E, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* 2020; 7(5): e797.
43. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England journal of medicine* 2020.
44. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020.
45. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
46. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-7.
47. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.
48. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14.
49. Artifoni M, Danic G, Gautier G, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis* 2020.
50. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.
51. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.n/a(n/a).
52. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020.
53. Andrea V, Gianluca F, Rodolfo P, Paolo T, Alessandro P, Mauro G. Unheralded Lower Limb Threatening Ischemia in a COVID-19 Patient. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the*

- International Society for Infectious Diseases* 2020.
54. Kaur P, Qaqa F, Ramahi A, et al. Acute upper limb ischemia in a patient with COVID-19. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy* 2020.
 55. Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, Azzarone M, Freyrie A. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10236): 1546.
 56. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *Journal of vascular surgery* 2020.
 57. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes and Metabolic Syndrome: *Clinical Research and Reviews* 2020; 14(3): 247-50.
 58. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology* 2020.
 59. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases* 2020.
 60. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141(20): 1648-55.
 61. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *The New England journal of medicine* 2020; 382(21): 2012-22.
 62. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology* 2020.
 63. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
 64. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368: m1091.
 65. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-62.
 66. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
 67. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews Cardiology*. 2020; 17(5): 259-60.
 68. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain, Behavior, and Immunity* 2020.
 69. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *The New England journal of medicine* 2020.
 70. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020.
 71. UK-Wide Surveillance of Neurological and Neuropsychiatric Complications of COVID-19: The First 153 Patients [Internet]. 2020 [cited 29/5/2020]. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3601761>
 72. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020.
 73. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* 2020;10.1212/WNL.0000000000009937.
 74. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020.
 75. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2020.
 76. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2018; 27(4): 572-83.
 77. Yeboah K, Edgell R, Conway J, Alshekhlee A. Interventional stroke management in a COVID-19 patient. *Neurology: Clinical Practice*. 2020;10.1212/CPJ.0000000000000884.
 78. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection. *Radiology* 2020; 201697.
 79. Brun G, Hak J-F, Coze S, et al. COVID-19 – White matter and globus pallidum lesions. Demyelination or small-vessel vasculitis? 2020; 7(4): e777.
 80. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507-13.
 81. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(18): 1708-20.
 82. Barzegar M, Mirmosayyeb O, Nehzat N, et al. COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 2020; 7(4).
 83. Dinkin M, Gao V, Kahan J, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology* 2020.
 84. Min J, Qiaoxia T. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerging Infectious Disease journal* 2020; 26(7).
 85. Yin R, Feng W, Wang T, et al. Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019. *Journal of medical virology* 2020.
 86. Goh Y, Beh DLL, Makmur A, Somani J, Chan ACY. Pearls and Oysters: Facial nerve palsy as a neurological manifestation of Covid-19 infection. *Neurology* 2020;10.1212/WNL.0000000000009863.
 87. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 2020; 12(3): e7352.
 88. Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients

- hospitalized for COVID-19. *Neurology* 2020.
89. Lu L, Xiong W, Liu D, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia* 2020.
 90. Karimi N, Razavi A, Rouhani N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2020; In Press.
 91. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *The New England journal of medicine* 2020.
 92. Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, et al. Two patients with acute meningo-encephalitis concomitant to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol* 2020.
 93. Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology* 2020:10.1212/WNL.0000000000009829.
 94. Somani S, Pati S, Gaston T, Chitlangia A, Agnihotri S. De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19. *Annals of clinical and translational neurology* 2020.
 95. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical care (London, England)* 2020; 24(1): 176.
 96. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2020.
 97. Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020.
 98. Alberti P, Beretta S, Piatti M, et al. Guillain-Barre syndrome related to COVID-19 infection. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2020; 7(4).
 99. Marta-Enguita J, Rubio-Baines I, Gaston-Zubimendi I. Fatal Guillain-Barre syndrome after infection with SARS-CoV-2. *Neurologia* 2020.
 100. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, et al. Guillain-Barre syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *Journal of neurology* 2020.
 101. Ebrahimzadeh SA, Ghoreishi A, Rahimian N. Guillain-Barré Syndrome associated with the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Neurology: Clinical Practice* 2020:10.1212/CPJ.0000000000000879.
 102. Chan M, Han SC, Kelly S, Tamimi M, Giglio B, Lewis A. A case series of Guillain-Barré Syndrome following Covid-19 infection in New York. *Neurology: Clinical Practice* 2020:10.1212/CPJ.0000000000000880.
 103. Bigaut K, Mallaret M, Baloglu S, et al. Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* 2020; 7(5): e785.
 104. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology* 2020; 19(5): 383-4.
 105. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. medRxiv. 2020:2020.06.15.20131029.