

CORNELIA CALCÎI^{1,2}, SVETLANA HADJIU^{1,2}, MARIANA SPRÎNCEAN^{1,2}, NINEL REVENCO^{1,2}

MANIFESTĂRILE NEUROLOGICE ÎN COVID-19 ÎN POPULAȚIA PEDIATRICĂ (REVIU)

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie;

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

NEUROLOGIC MANIFESTATIONS OF COVID -19 IN PEDIATRIC POPULATION

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, children, neurological, encephalitis, neuroimmunology, pediatric, treatment

Since the first reports of SARS-CoV-2 infection from China, multiple studies have been published regarding the epidemiologic aspects of COVID-19 including clinical manifestations and outcomes. The majority of these studies have focused on respiratory complications. However, recent findings have highlighted the systemic effects of the virus, including its potential impact on the nervous system. Similar to SARS-CoV-1, cellular entry of SARS-CoV-2 depends on the expression of ACE2, a receptor that is abundantly expressed in the nervous system. Neurologic manifestations in adults include cerebrovascular insults, encephalitis or encephalopathy, and neuromuscular disorders. However, the presence of these neurologic findings in the pediatric population is unclear. In this review, the potential neurotropism of SARS-CoV-2, known neurologic manifestations of COVID-19 in children, and management of preexisting pediatric neurologic conditions during the COVID-19 pandemic are discussed.

РЕЗЮМЕ

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, дети, неврология, энцефалит, нейроиммунология, педиатрия, лечение

Со времени первых сообщений об инфекции SARS-CoV-2 из Китая было опубликовано множество исследований, касающихся эпидемиологических аспектов COVID-19, включая клинические проявления и исходы. Большинство этих исследований были сосредоточены на респираторных осложнениях. Однако недавние открытия высветили системные эффекты вируса, включая его потенциальное воздействие на нервную систему. Подобно SARS-CoV-1, клеточный вход SARS-CoV-2 зависит от экспрессии ACE2, рецептора, который в изобилии экспрессируется в нервной системе. Неврологические проявления у взрослых включают нарушения мозгового кровообращения, энцефалит или энцефалопатию, а также нервно-мышечные расстройства. Однако наличие этих неврологических находок в педиатрической популяции остается неясным. В этом обзоре обсуждается потенциальный нейротропизм SARS-CoV-2, известные неврологические проявления COVID-19 у детей и лечение ранее существовавших детских неврологических состояний во время пандемии COVID-19.

Introducere. În decembrie 2019, primele cazuri de boală coronavirus 2019 (COVID-19) au fost raportate ca pneumonie de etiologie necunoscută în Wuhan, China. Virusul nou a fost identificat ca sindrom respirator acut sever CoV2 (SARS-CoV-2), care aparține unei largi familii de viruși cunoscut sub numele de virusuri corona [1]. Este un virus ARN (+ssRNA), cu un singur segment ARN liniar. Și este al șaptelea virus corona cunoscut, care infectează oamenii. În plus, se crede că are origini zoonotice și are o similaritate genetică cu coronavirusurile liliecilor, sugerând ipoteza apariției de la un virus transmis de lilieci

[2]. Deși majoritatea coronavirusurilor sunt asociate cu simptome ușoare de răceală obișnuită, SARSCoV, MERS-CoV și acum SARS-CoV-2 au potențialul de a produc sindroame respiratorii acute severe care duc la fatalitate într-un subgrup de pacienți [3]. Începând cu 28 august 2020, Organizația Mondială a Sănătății a raportat 24.257.989 de cazuri confirmate și 827.246 de decese la nivel mondial, afectând 216 de țări diferite. SARS-CoV-2 s-a răspândit rapid în mai multe țări, amenințând viețile multor oameni de pe tot globul. SARS-CoV-2 se crede că este transmis în principal de aerosoli infecțioși,

iar studiile epidemiologice au identificat principalele simptome asociate cu infecția virală: febra, starea de rău și tuse uscată [4]. Adulții în vârstă sunt mai susceptibili la complicațiile bolii, iar comorbiditățile precum diabetul și hipertensiunea arterială prezic o severitate mai mare a cazurilor. Deși COVID-19 este, în general, recunoscut ca o boală respiratorie, mai multe rapoarte au identificat manifestări neurologice ale COVID-19 [5,6].

În prezent, nu este clar dacă SARS-CoV-2 este capabil să infecteze direct sistemul nervos; în orice caz, rapoartele din studiile SARS-CoV și MERS-CoV ridică posibilitatea de implicare a sistemului nervos [7,8]. În plus, dishomeostaza imună cauzată de un virus nou poate duce la deteriorarea sistemului nervos prin fenomenul autoimun, fără infectarea directă a țesutului nervos [9,10]. În mod surprinzător, infecțiile la copii au fost, în general, raportate a fi limitate și ușoare, deși subpopulațiile de copii cu bolile pulmonare subiacente au un risc mai mare de a dezvolta complicații grave. În plus, s-a observat că mai mulți copii și adolescenți pot fi ușor simptomatici sau asimptomatici și, prin urmare, pot juca un rol esențial în transmiterea virală. Până în prezent, puține studii au relatat manifestările neurologice ale COVID-19 la copii și adolescenți, de aceea am hotărât să facem un reviu al literaturii complicațiilor neurologice care pot apărea în populația pediatrică [11,12].

Coronavirusurile și sistemul nervos

Coronavirusurile infectează numeroase specii de animale. Până în prezent, au fost identificate 7 coronavirusuri umane: (HCoV) -229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV-1 și SARS-CoV-2. Beta-coronavirusurile SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 și MERS-CoV pot provoca infecții severe, în timp ce altele provoacă simptome ușoare. Trei coronavirusuri umane (HCoV-229E, HCoV-OC43 și SARS-CoV-1) au demonstrat anterior posibilitatea infectării sistemului nervos [13,14]. Folosind modele de cultură celulară *in vitro*, HCoV-229E și HCoV-OC43 au fost capabile să infecteze diferite celule care alcătuiesc țesutul nervos, inclusiv neuroblaste, astrocite, microglia și oligodendrocitele. De asemenea, s-a demonstrat că inocularea HCoV-OC43 provoacă infecții generalizate ale sistemului nervos central, demonstrând capacitatea neuroinvasivă a virusului. În mod similar, SARS-CoV-1 și-a demonstrat abilitatea infectării celulelor neuronale umane și de șobolan *in vitro* [15,16,17].

Deoarece SARS-CoV-2 împarte părți mari ale genomului său cu SARS-CoV-1, este probabil ca și SARS-CoV-2 să fie capabil să se răspândească direct în sistemul nervos. Un studiu recent utilizând linia celulară de glioblastom U251 a raportat o replicare modestă a SARS-CoV-2, indicând potențialul neurotropism. În plus, unele dintre primele simptome ale infecției cu SARS-CoV-2 include anosmia și ageusia, indicând o potențială implicare a sistemului nervos central [18].

Cu toate acestea, SARS-CoV-2 a fost detectat în lichidul

cefalorahidian într-un singur raport de caz. Infecțiile cu HCoV-OC43 la modelele de șoareci au arătat că inocularea intranasală a virusului duce la leziuni directe ale neuronilor, oligodendrocitelor și astrocitelor mediate de virusul, care s-a răspândit rapid în creier, rezultând în cele din urmă cu dezvoltarea encefalitei și paraliziei acute flasce tranzitorii. Studiile la oameni au arătat, de asemenea, o legătură potențială între infecția cu HCoV-OC43 și scleroza multiplă [19]. Unele cazuri de scleroză multiplă au ARN HCoV-OC43 detectabil în lichidul cefalorahidian, dar, mai important, anticorpii împotriva HCoV-OC43 s-au dovedit a reacționa încrucișat cu antigenele de mielină, și astfel infecția virală ar putea fi postulată ca una posibilă. SARS-CoV-1 ARN a fost, de asemenea, detectat în lichidul cefalorahidian. În plus, ARN-ul SARS-CoV-1 a fost identificat direct din țesuturile cerebrale la autopsie [20]. În modelul de șoareci al infecției cu SARS-CoV-1, s-a raportat implicarea trunchiului cerebral. Similar cu HCoV-OC43, se crede că SARS-CoV-1 se transmite sistemului nervos central prin calea intranasală. S-a raportat că MERS-CoV cauzează simptome neurologice, inclusiv convulsii, cefalee și confuzie; cu toate acestea, detectarea directă a MERS-CoV în lichidul cefalorahidian sau țesutul cerebral nu a fost raportată. Tropismul unui virus este considerat, în general, consecvent cu expresia tisulară a receptorilor gazdă identificate de virus.

Studii multiple au arătat că pentru intrarea SARS-CoV-2 celular este necesară expresia ACE2, care este receptorul responsabil pentru intrarea celulară a SARS-CoV-1 [21]. Expresia ACE2 a fost raportată la rinichi, plămâni, inimă, vase și creier. Analizele transcriptomice ale creierului au arătat că ACE2 este exprimat în neuronii excitatori și inhibitori, precum și în glie, incluzând astrocitele și oligodendrocitele. Analiza distribuției spațiale a găsit, de asemenea, o expresie ACE2 ridicată în substanța neagră, plexul coroidal al ventriculilor laterali și bulbul olfactiv. Când s-au măsurat nivelurile de ARNm ACE2 în timpul diferitelor etape de dezvoltare într-un model pe șoareci, acesta a arătat că expresia ACE2 cerebrală atinge vârfurile la șoarecii adulți și crește constant de la stadiul embrionar timpuriu până la maturitate. Un studiu recent a raportat, de asemenea, că expresia ACE2 în epiteliul nazal este dependent de vârstă, cu cea mai mică expresie la copiii mai mici. Acest lucru poate sugera ipoteza că populația pediatrică este mai puțin susceptibilă la tropismul neurologic direct al virusului SARS-CoV-2, deoarece mecanismul intranasal este favorabil pentru tropismul în sistemul nervos central [22].

Manifestări neurologice ale COVID-19 la copii

În populația adultă, studiile au arătat că implicarea sistemului nervos a fost mai probabilă în cazurile severe decât în cele mai ușoare. Cu toate acestea, au fost și manifestări neurologice raportate la pacienții fără caracteristicile tipice ale COVID-19. Cefaleea, amețelile, anosmia sunt cele mai frecvente simptome raportate,

dar manifestare neurologice includ, de asemenea, boli cerebrovasculare acute, tulburări de conștiință, mielită transversă, encefalopatie necrotizantă hemoragică acută, encefalopatie, encefalită, convulsii, ataxie, nevralgie, sindrom Guillain-Barre [25]. În comparație cu populația adultă, puține complicații neurologice ale COVID-19 au fost raportate la copii și adolescenți. Cele mai multe manifestări se limitează la dureri de cap. Cu toate acestea, există rapoarte de caz care descriu complicații neurologice mai severe, inclusiv encefalită, convulsii și infarct cerebrovascular [23].

Un caz asociat cu complicații neurologice al infecției cu COVID-19 a fost determinat la IMSP IMC. Un copil de 8 luni, originar din stânga Nistrului, perfect sănătos anterior a prezentat status epilepticus și o hemipareză pe stânga, după un istoric de 2 zile de subfebrilitate, fără simptome respiratorii. Examenul nazofaringian cu reacția în lanț a polimerazei a fost pozitivă, iar în lichidului cefalorahidian (PCR) a fost negativă, ceea ce sugerează o posibilă etiologie COVID-19. Managementul statutului epilepticus a necesitat 2 terapii anticonvulsivante. Hemipariza a dispărut după câteva zile, sugerând mai mult o etiologie vasculară (trombembolica, tranzitorie), dar copilul rămânând cu o tetrapareză și cu o leucomalacie severă, cu localizare preponderent subcorticală.

Alt caz întâlnit la un copil de 8 luni, cu antecedente familiale de convulsii febrile simple, care prezentau febră, tuse, și 2 scurte episoade de deviație susținută a privirii în sus și rigidizarea bilaterală a picioarelor. Examenul PCR din nazofaringe a confirmat SARS-CoV-2. Examenul LCR nu a remarcat careva modificări patologice. Copilul a fost externat după 6 zile fără alte complicații.

În alte studii se raportează un caz la un sugar de 26 de zile care a prezentat un acces convulsiv focal, timp de câteva minute, urmată de alte câteva minute de episoade de hipertonie generalizată și cianoză facială. Sugarul a avut un istoric de 12 ore de febră, rinoree și vărsături la momentul adresării. Monitorizarea (EEG) nu a constatat nici-o dovadă a activității epileptice. Testarea PCR din nazofaringe a fost pozitivă pentru SARS-CoV-2 [24]. După o spitalizare de 6 zile, sugarul a fost externat fără complicații ulterioare.

A fost raportat anterior un băiat sănătos de 11 ani care a prezentat inițial o criză tonico-clonică generalizată, urmată de o altă criză în secția de primiri urgente, cupându-se cu 10 mg Diazepam. Copilul a fost afebril și nu a avut alte simptome clinice. Testul PCR pentru SARS-CoV-2 a fost pozitiv. Examenul prin TC cerebrală nu a relevat modificări patologice, la fel ca și radiografia toracică. A fost tratat cu levetiracetam 500 mg de două ori pe zi și externat a 4-a zi. Acest caz evidențiază o prezentare neobișnuită a debutului cu convulsii, în absența oricărui alte simptome COVID-19.

Un studiu a arătat că din 27 de copii și adolescenți cu COVID-19 cu sindrom inflamator multisistemic, 14,8% au dezvoltat simptome neurologice la debut, inclusiv encefalopatie, cefalee, semne cerebeloase, slăbiciune

musculară și scăderea reflexelor, precum și modificări ale semnalului pe imagistica prin rezonanță magnetică.

Au fost raportate și alte manifestări neurologice ale COVID-19 la populația pediatrică. Astfel un copil de 13 ani anterior sănătos, a prezentat pierderea de conștiință fără alte simptome tipice ale COVID-19. S-a descoperit că are un pseudoaneurism de stânga rupt al arterei cerebrale medii și testat pozitiv pentru SARS-CoV-2 prin PCR nazofaringian.

Alt raportat de caz a fost al unui tânăr de 14 ani sănătos, care a dezvoltat o apnee centrală. El a prezentat crize tonico-clonice după 6 zile de simptome respiratorii și febră și a fost pozitivă pentru SARS-CoV-2 prin PCR nazofaringian. A avut mai multe episoade apneice însoțite de convulsii focale [25].

Transmisia verticală a COVID-19

Potențialul de transmitere verticală a SARS-CoV-2 de la mama la făt este incertă. O revizuire retrospectivă a 9 mame COVID-19 pozitive nu au găsit dovezi ale transmiterii. Cu toate acestea, alte rapoarte au sugerat dovezi ale infecției congenitale, inclusiv prezența IgM și IgG, examen nazofaringian pozitiv. Vivanti și autorii au fost primii care au confirmat transmiterea transplacentară a SARS-CoV-2 de la mamă la nou-născut în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină. În ziua 3 a vieții, sugarul a dezvoltat lipsa poftei de mâncare, hipertonie și opistotonos. În lichidul cefalorahidian SARS-CoV-2 nu a fost depistat, dar a fost prezentă o leucocitoză și proteine ușor crescute. La 11 zile de viață s-a arătat pe examenul RMN hiperintensități ale materiei albe periventriculare și subcorticale.

Receptorii ACE-2 au fost identificați la nivel placentar și fetal, iar expresia pare să crească odată cu gestația, datele sugerând până acum că poate avea loc transmisia verticală spre sfârșitul sarcinii și prezinta complicații neurologice la nou-născut. Cu toate acestea, potențialul de infecție SARS-CoV-2 și sechelele sale în timpul primului și celui de-al doilea trimestru rămân slab înțelese [26].

Tratamentul actual COVID-19. Recomandări pentru copii

În prezent, managementul general al COVID-19 în populația pediatrică include repaus la pat și terapie de susținere, cum ar fi menținerea unei hidratari adecvate și al unui echilibru electrolitic, monitorizarea vitalității și a saturației de oxigen. Dacă este prezentă febră crescută (> 38,5°C), se recomandă răcirea fizică și administrarea de medicamente antipiretice. În prezent, utilizarea antiviralelor (lopinavir/ritonavir, ribavirin) sau fosfat de clorochină nu este recomandat pentru copii. În stadiile inițiale, interferonul alfa administrat prin spray nazal sau nebulizator poate fi folosit pentru reducerea sarcinii virale. Pe baza constatărilor preliminare din Studiul RECOVERY, un studiu randomizat care evaluează diferite tratamente COVID-19, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) recomandă utilizarea dexametazonei la pacienții adulți care sunt ventilați mecanic sau

care necesită oxigen suplimentar [27]. Prednison, metilprednisolonul poate fi administrat atunci când nu este disponibilă dexametazona. Pentru că doar câțiva pacienți pediatrici au fost incluși în studiul RECOVERY, este dificil de extrapolat aceste recomandări pentru copii. CDC afirmă că dexametazonă poate fi utilizată la pacienții pediatrici care necesită ventilație mecanică, dar în general nu este recomandată pentru cei care necesită doar un sprijin minim de oxigen. Foarte puține studii de terapii experimentale pentru COVID-19 includ populația de copii și adolescenți. Eficacitatea de remdesivir la copii este încă necunoscută. Având în vedere lipsa de dovezi pentru tratamentele complicațiilor neurologice la copii, se recomandă aderarea la managementul standard de tratament al complicațiilor neurologice, inclusiv al accidentului vascular cerebral ischemic, convulsiilor și neuropatiilor inflamatorii. Ar trebui să se acorde atenție investigării interacțiunilor medicamentoase, în special între medicamentele antiepileptice și tratamentele pentru COVID-19 [28].

Managementul bolilor neurologice în Pandemia COVID-19

Copiii cu afecțiuni neurologice subiacente pot fi deosebit de vulnerabili la efectele COVID-19. Astfel au fost elaborate recomandări specifice pentru tratamentul distrofiilor musculare Duchenne și Becker, atrofiei musculare spinale și spasmelor infantile. Se recomandă pacienților cu distrofie musculară Duchenne și Becker să-și continue medicația actuală în același regim, inclusiv corticosteroizi cu dozare adecvată, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei pentru tratamentul sau prevenirea cardiomiopatiei. Furnizorii și pacienții ar trebui să discute despre riscurile și beneficiile, modalitățile alternative de îngrijire, cum ar fi sănătatea la domiciliu sau vizitele virtuale [29].

Consensul recent al experților promovează în timp util și consecvent tratamentul pentru amiotrofia spinală ori de câte ori este posibil, deoarece produce rezultate mai bune. Respectarea cronologiei de dozare a nusinersenului este importantă; dozele uitate trebuie administrate cât mai curând posibil, iar programul original a fost reluat. Pentru cei care primesc de mai mult luni corticosteroizi, aceștea ar trebui să fie întreruși fără aprobarea unui specialist. Medicii și pacienții sunt încurajați să discute despre riscuri și beneficiile terapiilor fizice, ocupaționale și logopedice în timpul pandemic. Recomandarea Societății de Neurologie a Copilului pentru tratamentul spasmelor infantile include hormonul adrenocorticotrop (ACTH), prednisolon în doze mari (6-8 mg / kg / zi) și vigabatrin, cu excepția cazului în care toate cele 3 sunt contraindicate. Efectul imunosupresor semnificativ al ACTH poate face sugarii deosebit de vulnerabili la COVID-19, precum și riscurile și beneficiile utilizării unei terapii alternative, cum ar fi vigabatrinul, trebuie analizate separat [30].

Concluzii. Manifestările neurologice ale COVID-19 sunt recunoscute din ce în ce mai frecvent în populația adultă, cu toate acestea, există doar câteva studii care descriu manifestările neurologice la copii. Infecția poate din cauza expresiei scăzute a receptorilor ACE2 în epiteliul nazal al copiilor, populația pediatrică pare a fi mai puțin susceptibilă la manifestările neurologice. Deși acest lucru este oarecum liniștitor, este nevoie de multe studii pentru înțelegerea comportamentului patogen al SARS-CoV2 la copii. Cu toate acestea, este clar că copiii cu boli neurologice preexistente sunt mai vulnerabili la complicații grave, prin urmare, trebuie să se acorde atenție și considerații speciale pentru prevenirea lor.

BIBLIOGRAFIE

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):727-733.
2. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res.* 2011;81:85-164.
3. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7): 1470-1477.
4. 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.
5. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (novel coronavirus 2019)—recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2006-2011.
6. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* April 2020.
7. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
8. Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019–2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(6):669-670.
9. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. *JAMA Neurol.* May 2020.
10. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Ramirez-Santana C. Identifying the culprits in neurological autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun.* 2019;2:100015.
11. Hasan A, Mehmood N, Fergie J. Coronavirus disease (COVID-19) and pediatric patients: a review of epidemiology, symptomatology, laboratory and imaging results to guide the development of a management algorithm. *Cureus.* March 2020.
12. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020;92(7):747-754.

13. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics*. 2020;145(6): e20200834.
14. Pathak EB, Salemi JL, Sobers N, Menard J, Hambleton IR. COVID-19 in children in the United States: intensive care admissions, estimated total infected, and projected numbers of severe pediatric cases in 2020. *J Public Heal ManagPract*. 2020;26(4): 325-333.
15. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-539.
16. Arbour, et. al. Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. *J Virol*. 1999;73(4):3326-3337.
17. Bonavia A, Arbour N, Yong VW, Talbot PJ. Infection of primary cultures of human neural cells by human coronaviruses 229E and OC43. *J Virol*. 1997;71(1):800-806.
18. Jacomy H, Talbot PJ. Vacuolating encephalitis in mice infected by human coronavirus OC43. *Virology*. 2003;315(1):20-33. 328 *Journal of Child Neurology* 36(4)
19. Yamashita M, Yamate M, Li G-M, Ikuta K. Susceptibility of human and rat neural cell lines to infection by SARS-coronavirus. *BiochemBiophys Res Commun*. 2005;334(1):79-85.
20. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-544.
21. Cheng Q, Yang Y, Gao J. Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine*. 2020;56:102799. 24. Chu H, Chan JFW, Yuen TTT, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe*. 2020;1(1):e14-e23.
22. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/ encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55-58.
23. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*. 2000;74(19): 8913-8921.
24. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020;323(18):1846-1848.
25. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *Can Med Assoc J*. 2020;15(24): cmaj.200821.
26. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020;16(3):223-231.
27. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed August 31, 2020.
28. Hwang TJ, Randolph AG, Bourgeois FT. Inclusion of children in clinical trials of treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):825-826. doi:10. 1001/ jamapediatrics.2020.1888
29. Orsucci D, Ienco EC, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs Context*. 2020;9:2020-5-1.
30. Veerapandiyam A, Wagner KR, Apkon S, et al. The care of patients with Duchenne, Becker, and other muscular dystrophies in the COVID-19 pandemic. *Muscle Nerve*. 2020;62(1):41-45.