

# Utjecaj COVID-19 na periferni živčani sustav

---

Lukšić, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:820660>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-10-01**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Martina Lukšić**

**Utjecaj COVID-19 na periferni živčani sustav**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ervine Bilić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## **POPIS KRATICA**

ACE-2 – angiotenzin-konvertirajući enzim (eng. angiotensin-converting enzyme 2)

Anti-AChR – protutijela na acetilkolinske receptore (engl. Anti-acetylcholine receptor antibodies)

Anti-LRP4 – protutijela protiv lipoproteinskim receptorom niske gustoće povezanog proteina 4 (engl. anti-low density lipoprotein receptor related protein 4 antibodies)

Anti-MDA5 – engl .Anti-Melanoma Differentiation Associated gene 5

Anti-MuSK – protutijela na mišić specifičnu tirozin kinazu ( engl. anti-muscle specific tyrosine kinase antibodies)

CFS – sindrom kroničnog umora (engl. Chronic fatigue syndrome)

CK – kreatin kinaza

COVID-19 – bolest uzrokovana koronavirusom (eng. coronavirus disease 2019)

CSL – cerebrospinalni likvor

CVI – cerebrovaskularni inzult

DM – dermatomiozitis

EMNG – elektromioneurografija

GBS – Guillain–Barré sindrom

IIM – idiopatske upalne miopatije (engl. Idiopathic inflammatory myopathies)

IVIg – intravenski imunoglobulini

MERS – Bliskoistočni respiratorni sindrom (eng. Middle East respiratory syndrome)

MG – mijastenija gravis

PŽS – periferni živčani sustav

SARS – teški akutni respiratorni sindrom (eng. severe acute respiratory syndrome)

SMA – spinalna mišićna atrofija

SŽS -središnji živčani sustav

TIA – tranzitorna ishemična ataka

## SADRŽAJ

### SAŽETAK

### SUMMARY

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. KORONAVIRUSI I NEUROINVAZIVNOST .....</b>	<b>2</b>
<b>3. SARS-COV-2 I MIJASTENIJA GRAVIS .....</b>	<b>4</b>
<b>4. SARS-CoV-2 i GUILLAIN BARRÉ .....</b>	<b>8</b>
<b>5. SARS-CoV-2 I SPINALNA MIŠIĆNA ATROFIJA .....</b>	<b>11</b>
<b>6. SARS-CoV-2 I MIOZITIS .....</b>	<b>15</b>
<b>7. SINDROM KRONIČNOG UMORA NAKON COVID-19 .....</b>	<b>20</b>
<b>8. CIJEPLJENJE PROTIV SARS-CoV-2 I PERIFERNI ŽIVČANI SUSTAV .....</b>	<b>25</b>
<b>9. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>30</b>
<b>LITERATURA .....</b>	<b>31</b>

## **SAŽETAK**

**Naslov rada:** Utjecaj COVID-19 na periferni živčani sustav

**Autor:** Martina Lukšić

SARS-CoV-2 virus uzročnik je trenutačne pandemije bolesti uzrokovane koronavirusom (COVID-19). Virus pripada porodici koronavirusa, heterogenoj skupini ovijenih, jednolančanih, pozitivno usmjerenih RNA virusa. Koronavirus kodira 4 do 5 strukturnih proteina od kojih je protein šiljka (S protein) ključan za ulazak virusa u stanice domaćina. Vrata ulaska virusa u stanice domaćina je preko receptora angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 izraženom na stanicama brojnih tkiva uključujući i živčani sustav. SARS-CoV-2 može zahvatiti SŽS putem dvaju direktnih mehanizama (retrogradne neuralne diseminacije i hematogene diseminacije) ili indirektnim putem. Zbog svojih složenih i još nepoznatih patoloških mehanizama, COVID-19 predstavlja veliku prijetnju čitavom živčanom sustavu. Kako se infekcija širi, sve je više dokaza koji upućuju na neurološke i psihijatrijske manifestacije COVID-a. Glavobolja, vrtoglavica, olfaktorne i gustatorne smetnje česte su neurološke manifestacije opisane u literaturi. Studije opisuju i teže neurološke manifestacije poput cerebrovaskularnog infarkta, tromboze venskog sinusa, encefalitisa, rabdomiolize i Guillain Barré sindroma. S obzirom da je riječ o novom koronavirusu, mnogi aspekti COVID-19 još uvijek ostaju nejasni, a povezanost SARS-CoV-2 virusa i živčanog sustava postaje sve veća meta istraživanja.

**Ključne riječi:** SARS-CoV-2, COVID-19, živčani sustav

## **SUMMARY**

**Title:** The influence of COVID-19 on peripheral nervous system

**Author:** Martina Lukšić

SARS-CoV-2 virus is the causative pathogen of the recent pandemic of coronavirus disease 19 (COVID-19). Virus belongs to a family of coronaviruses, a heterogenous group of enveloped, single stranded, positive sense RNA viruses. Coronavirus encodes 4 to 5 structural proteins one of which is the spike protein (S protein), essential for entry of virus into host cells. The gateway for invasion into human host cells is through angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor expressed on cells of multiple tissues including the nervous system. SARS-CoV-2 may affect CNS through two direct mechanisms (neuronal retrograde dissemination and hematogenous dissemination) or through indirect routes. Due to its complicated and still unknown pathogenic mechanisms, COVID-19 poses a big threat to the whole nervous system. As the infection spreads, there is increasing evidence of neurological and psychiatric involvement in COVID-19. Headache, dizziness, olfactory and gustatory dysfunctions are common neurological manifestations described in the literature. Studies describe more severe neurological manifestations such as cerebrovascular insults, cerebral venous sinus thrombosis, encephalitis, rhabdomyolysis and Guillain-Barré syndrome. Considering the fact that its a new coronavirus, many aspects of COVID-19 still remain unknown while connection between SARS-CoV-2 and nervous system becomes a major target for research.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, nervous system



## 1. UVOD

Prvi zabilježeni slučajevi pneumonije nepoznate etiologije pojavili su se u prosincu 2019. godine u gradu Wuhan u Kini. Identificiran je novi koronavirus, SARS-CoV-2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), a bolest koju uzrokuje nazvana je COVID-19 (engl. *Coronavirus disease 2019*). Virus se brzo proširio u svaki kutak svijeta i označio početak iznimne prijetnje globalnom zdravlju. U ožujku 2020. godine, Svjetska zdravstvena organizacija proglasila je širenje bolesti COVID-19 pandemijom (1). Bolest se eksponencijalno proširila međuljudskim kontaktom kapljičnim putem pri kihanju i kašljanju te indirektno preko kontaminiranih površina na kojima virus može preživjeti nekoliko sati. U većine oboljelih bolest se manifestira simptomima povišene tjelesne temperature, kašlja, bolova u mišićima, gubitkom osjeta okusa ili mirisa i umora. U teškim slučajevima javlja se teška upala pluća, akutni sindrom respiratornog distresa, sepsa i septični šok s multiorganskim zatajenjem i mogućim fatalnim ishodom (2). Ekstrapulmonalne komplikacije bolesti su raznolike, a u sve većeg broja pacijenata uočeni su znakovi i simptomi afekcije središnjeg i perifernog živčanog sustava. U blagim oblicima, neurološki su simptomi uglavnom nespecifični poremećaji u vidu glavobolje, vrtoglavice, anosmije i ageuzije, dok u teško oboljelih komplikacije nose višu stopu morbiditeta i mortaliteta (3).

## 2. KORONAVIRUSI I NEUROINVAZIVNOST

SARS-CoV-2 dio je porodice koronavirusa, heterogene skupine ovijenih, jednolančanih, pozitivno usmjerenih RNA virusa. Koronavirusi su podijeljeni u 4 skupine: alfa, beta, gama i delta koronavirusa. SARS-CoV-2 pripada  $\beta$ -koronavirusima zajedno sa SARS-CoV i MERS-CoV. Koronavirusi imaju najveći genom među RNA virusima upakiran u helikalnu kapsidu i obavijen ovojnicom. Virusna RNA kodira 4 strukturalna proteina, protein nukleokapside (N), membranski protein (M), protein ovojnice (E) i protein šiljka (S).  $\beta$ -CoV sintetiziraju i hemaglutinin esteraza protein (HE) također protein ovojnice virusa (2).

SARS-CoV najbliži je SARS-CoV-2 virusu sa oko 80% podudarnosti u genomu. No, vezujuća domena proteina šiljka (engl. *receptor-binding domain*, RBD) u SARS-CoV-2 virusu ima jači afinitet prema ACE-2 receptoru nego što je slučaj sa SARS-CoV virusom (4). Virus SARS-CoV-2 veže se za ACE-2 receptor, a ulaz je posredovan je proteinom šiljka, transmembranskom serinskom proteazom 2 (engl. *transmembrane protease serine 2*, TMPRSS2), katepsinom L i furinom koji cijepaju S1 i S2 podjedinicu proteina i omogućuju endocitozu virusa u stanice domaćina (5). Ulazak posredovan ACE-2 receptorom dovodi do down-regulacije receptora i povećane proizvodnje angiotenzina 2 koja povećava plućnu vaskularnu permeabilnost i može uzrokovati akutnu ozljedu pluća (2). ACE-2 receptor izražen je na stanicama brojnih organa, uključujući pluća, mozak, crijeva, bubreg, kardiovaskularni sustav i skeletno mišićje (6). ACE-2 u mozgu lokalizirani su u amigдали, moždanom korteksu i moždanom deblu posebno kardiorespiratornim centrima (7). Ekspresija ACE-2 receptora prisutna je i na stanicama olfaktornog epitela. Ulazak virusa u SŽS može biti aksonalnim transportom preko olfaktornih živaca do olfaktornog bulbosa. Potvrda mehanizma invazije je hipo/anosmija, jedan od čestih simptoma bolesti. Drugi potencijalni neuralni putevi diseminacije virusa u SŽS su putem osjetilnih

vlakana trigeminalnog živca u nosnoj šupljini i vlaknima vagusa iz gastrointestinalnog sustava ili pluća. Osim neuralnog, moguć je i hematogeni prodor virusa u SŽS. Prisutnost virusa u sistemskoj cirkulaciji u toku viremije i usporeno gibanje krvi u moždanoj cirkulaciji dovodi u interakciju S protein virusa i ACE-2 receptore eksprimirane na endotelnim stanicama otvarajući vrata ulaska u SŽS. U obzir dolazi i mehanizam trojanskog konja odnosno korištenje dendritičkih stanica i makrofaga kao vektora za ulazak u SŽS (8,9).

Direktno virusno oštećenje može objasniti simptome anosmije i ageuzije, a po nekim studijama, i nastalo respiratorno zatajenje u pacijenata sa COVID-19 (10). Indirektni mehanizmi oštećenja posljedica su hiperkoagulabilnosti, kao i sustavnog inflamatornog odgovora s hiperprodukcijom citokina i oštećenjem endotela, oboje provocirajući vaskularne incidente poput moždanog udara (8). Imunološka disregulacija i autoimunost u odgovoru na SARS-CoV-2 virus može biti uzrok neurološkim manifestacijama bolesti kao što je to slučaj s Guillain-Barré sindromom i drugim bolestima perifernog živčanog sustava (11).

### 3. SARS-COV-2 I MIJASTENIJA GRAVIS

Miastenija gravis (MG) je autoimuna bolest neuromuskularne spojnice koja zahvaća skeletne mišiće. Karakterizirana je promjenjivom slabošću skeletnih mišića koja se pogoršava u naporu, a poboljšava odmorom (12). Bolest dijelimo u podskupine s obzirom na profil protutijela, timusnu patologiju, klinički tijek i dob što je važno za prognozu i liječenje bolesti (13). Najčešći nalaz u MG je prisutnost protutijela na postsinaptičke acetilkolinske receptore (AChR), rjeđe su to protutijela na mišić specifičnu tirozin kinazu (MuSK). Kod nekih pacijenata riječ je i o seronegativnoj MG, kod koje se anti-AChR i anti-MuSK protutijela nedetektabilna, ali se mogu pronaći osjetljivijim laboratorijskim metodama nego što su one u komercijalnoj upotrebi. Kod dijela seronegativnih pacijenata mogu se pronaći protutijela protiv lipoproteinskih receptorom niske gustoće povezanog proteina 4 (LRP4) koji kao i MuSK nije uključen izravno u neuromuskularni prijenos, već u sazrijevanje motoričke završne ploče (13,14). Oko 10-15% pacijenata s MG ima i epitelni tumor timusa – timom (14). Timom i timusna hiperplazija su češći kod slučajeva s pozitivnim anti-AChR antitijelima, dok kod anti-MuSK i anti-LRP4 pozitivnih pacijenata timus je češće normalan i atrofičan te rijetko povezan s timomom (15).

U kliničkoj slici MG karakteristična je promjenjiva slabost i umor očnih, bulbarnih i skeletnih mišića ekstremiteta (češće proksimalnih). Slabost je posebno izražena nakon fizičke aktivnosti i na kraju dana s prolaznim poboljšanjem nakon odmora (16). Bolest se dijeli na okularni i generalizirani oblik. Okularna miastenija se manifestira fluktuirajućom, prolaznom ili progresivnom ptozom i diplopijom tijekom dana. Progresija bolesti u generalizirani oblik najčešće nastupa unutar dvije godine od nastupa okularnih simptoma. Generalizirani oblik je obilježen fluktuacijom bulbarnih simptoma s disfagijom, disartrijom i poteškoćama sa žvakanjem. Napredovanjem bolesti zahvaća i mišiće ekstremiteta u kraniokaudalnom smjeru (12,16).

Cilj liječenja MG je postizanje stabilne remisije bolesti. U liječenju se koriste inhibitori acetilkolinesteraze (piridostigmin), imunosupresivi (kortikosteroidi, azatioprin, ciklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil, rituksimab), timektomija. U slučaju egzacerbacije simptoma i mijasteničke krize u specifične terapijske mjere uključuju se IVIg, i plazmafereza. (17)

Budući da je riječ o autoimunoj bolesti obilježenoj mišićnom slabosti i potrebom za imunosupresivnom terapijom, takvi pacijenti su predisponirani za razvitak infekcije (18). Infekcija koronavirusom SARS-CoV-2 može dovesti do egzacerbacije bolesti i mijasteničke krize (19). Mijastenička kriza je komplikacija MG obilježena pogoršanjem mišićne slabosti s nastankom respiratornog zatajenja koje zahtjeva primjenu mehaničke ventilacije (20). Pod povećanim rizikom za razvitak komplikacija su oni bolesnici s bulbarnim simptomima zbog otežanog čišćenja dišnih puteva, bolesnici sa slabošću respiratorne muskulature i redukcijom respiratornih volumena, prisutnost komorbiditeta, traheotomirani bolesnici kao i oni na neinvazivnoj i invazivnoj ventilaciji (21). Terapija MG u pandemiji SARS-CoV-2 predstavlja poseban izazov za kliničara. Budući da je riječ o pacijentima na imunosupresivnoj i imunomodulatornoj terapiji, koji uz to mogu imati slabost respiratorne muskulature potencijalno su pod većim rizikom od same zaraze SARS-CoV-2 ali i od razvitka teške kliničke slike (22). International MG/COVID-19 Working Group je nedugo nakon početka pandemije objavila smjernice za liječenje pacijenata sa MG u pandemiji. Naglasak je stavljen na individualnom pristupu pacijentu koji zajedno s liječnikom treba razmotriti rizike i benefite koji dolaze s liječenjem. Preporuča se nastavak dugotrajne terapije ako to nije drugačije određeno od strane liječnika kao i oprez kod mijenjanja ili ukidanje imunosupresivne terapije zbog mogućnosti egzacerbacije bolesti. Svaki pacijent se treba i pridržavati standardnih mjera zaštite protiv SARS-CoV-2, prakticiranje socijalne distance, izbjegavati prenapučena mjesta i koristiti alternativne metode komunikacije (online) (22). Međutim smjernice su pisane kada je i literatura

o problematici bila oskudna. Od tada objavljeno je nekoliko studija s varijabilnim rezultatima. Saied i sur. su opisali pet slučajeva MG sa COVID-19 infekcijom. Četiri su pacijenta imali umjerenu kliničku sliku od kojih dvoje se prezentiralo s egzacerbacijom uz simptome COVID-a. Jedan pacijent je imao kritični oblik bolesti s ARDS-om i zahtijevao je mehaničku ventilaciju i boravak u jedinici intenzivne skrbi s posljedičnim smrtnim ishodom. Kod svih pacijenata je nastavljena imunosupresivna terapija koja je prethodila terapiji (azatioprin, mikofenolat mofetil, prednizon) Jedan od pacijenata s egzacerbacijom MG je zahtijevao intravensku primjenu imunoglobulina s pozitivnim odgovorom (23). Camelo-Filho i sur. su pratili 15 pacijenata, od kojih je 13 zahtijevalo hospitalizaciju i boravak u jedinici intenzivne skrbi s teškom kliničkom slikom COVID-19 infekcije i egzacerbacijom simptoma. Svi pacijenti su dobivali azitromicin u sklopu terapije za COVID. Petoro pacijenata je primalo terapiju za simptome egzacerbacije i to IVIG i plazmaferezu bez zabilježenih komplikacija. Zabilježena su četiri smrtna ishoda, pacijenti nisu bili na imunosupresivnoj terapiji niti su dobivali IVIG i plazmaferezu tijekom hospitalizacije (24). Poljska studija Rzepiński & Zawadka-Kunikowska je pratila 30 pacijenata od kojih je 11 imalo blažu kliničku sliku COVID-a. Tri su pacijenta zahtijevala hospitalizaciju ali ne i u jedinici intenzivne skrbi, s potpunim oporavkom. Tri pacijenta su imali tešku kliničku sliku i egzacerbaciju MG od kojih su dva slučaja završila smrtnim ishodom. Kod svih pacijenata je nastavljena imunosupresivna terapija (25). Iz opisanih studija jasna je varijabilnost u kliničkoj slici i ishod pacijenata s MG i popratnom zarazom SARS-CoV-2. Modulacija imunosupresivne terapije u pacijenata s MG još uvijek predstavlja izazov i svakako zahtijeva još istraživanja kao i naglašen individualni pristup svakom pacijentu. Kortikosteroidna terapija ne bi trebala biti diskontinuirana s obzirom na njen učinak u smanjenju mortaliteta (26). Učinkovitost lijekova protiv COVID-19 još uvijek je u fazama ispitivanja za čitavu populaciju. Hidroksiklorokin se ne preporuča u liječenje

generalne populacije pa tako ni COVID pozitivnih MG pacijenata. Velike studije osporavaju učinak hidroksiklorokina na smanjenje mortaliteta u hospitaliziranih pacijenata te da kombinacija hidroksiklorokina i azitromicina povezana s višim mortalitetom (17). Zbog svog učinka na neuromuskularnu spojnicu može provocirati pogoršanje stanja u pacijenata s MG (27). Azitromicin isto može dovesti do egzacerbacije simptoma MG stoga uvođenje terapije treba biti s oprezom (18). Remdesivir, inhibitor virusne RNA polimeraze, pokazuje antivirusnu aktivnost protiv koronavirusa SARS-CoV, MERS-CoV i SARS-CoV-2 in vitro (28). Primjena remdesivira prema dosad objavljenim studijama pokazuje ubrzanje oporavka u hospitaliziranih pacijenata s COVID-om koji nisu na mehaničkoj ventilaciji i ECMO-u (29). Tri su slučaja primjene remdesivira u pacijenata s MG opisana u literaturi (30). Remdesivir je primijenjen zajedno s deksametazonom u pacijenata s COVID-19 pneumonijom i respiratornim zatajenjem. Kod svih je nastavljena imunosupresivna terapija. Jedan pacijent je bio mehanički ventiliran. Kod niti jednog pacijenta nije zabilježeno pogoršanje simptoma osnovne bolesti (30). Tocilizumab, monoklonsko protutijelo na receptor IL-6, pokazuje potencijal u liječenju MG s dobrim sigurnosnim profilom i tolerancijom (31). Istraživanja o učinku tocilizumaba u liječenju COVID-a još su kontradiktorna (29). Istraživanja s većim brojem ispitanika su potrebna kako bi bolje razumjeli terapijske strategije u pacijenata s MG.

#### 4. SARS-CoV-2 i GUILLAIN BARRÉ

Akutna upalna poliradikuloneuropatija ili Guillain-Barréov sindrom (GBS) je upalna autoimuna bolest PŽS i najčešći uzrok akutne mlohave paralize s globalnom incidencijom 1-2 osobe na 100000 stanovnika (32). Bolest je obilježena simetričnom mišićnom slabosti proksimalnih mišića udova ascendentnog tipa i hipo/arefleksijom uz pridružene ispade moždanih živaca (n.facijalis u 70% slučajeva). Dio bolesnika može imati i senzorne ispade kao i znakove autonomne disfunkcije (posturalna hipotenzija, sinus tahikardija, oscilacije RR). Simptomi obično dosežu maksimum unutar 4 tjedna (33–35). Nastanku bolesti najčešće prethodi virusna ili bakterijska infekcija pri čemu infektivni antigen postaje okidač imunološkog sustava organizma na temelju svoje strukturalne sličnosti s komponentama aksona i mijelina u PŽS. U dvije trećine pacijenata riječ je o respiratornoj ili gastrointestinalnoj infekciji koja prethodi razvitku GBS. Jasna povezanost je opisana kod uzročnika *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr virus (EBV) i citomegalovirus (CMV), Varicella zoster virus (VZV), Hepatitis virus (A, B, E), Zika virus (35–37). Ovisno o podtipu možemo govoriti o „klasičnoj“ varijanti – AIDP (akutna upalna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija) i aksonalnim varijantama, akutnoj aksonalnoj motoričkoj neuropatiji – AMAN te akutnoj senzomotoričkoj aksonalnoj neuropatiji – AMSAN. Jedna od varijanti GBS je i Miller Fisher sindrom karakteriziran trijadom ataksije, arefleksije i oftalmoplegije (34). Dijagnoza GBS-a se temelji na kliničkoj slici, analizi cerebrospinalnog likvora i EMNG nalazu. Karakterističan je nalaz CSL-a je albuminocitološka disocijacija, povišeni broj proteina bez pleocitoze (normalan broj stanica). Nalaz elektromioneurografije ovisi o podtipu, a najčešće pokazuje usporenje provodljivosti živca, produljenje distalne latencije, produljenje F-vala, blok provođenja, a kod aksonalnih oblika redukciju amplituda složenih mišićnih i osjetnih



akcijskih potencijala (38). Terapija GBS se sastoji od općih mjera njege, praćenja vitalnih parametara, terapije imunoglobulinima, plazmafereze i rehabilitacije.

GBS nastupa kao autoimuna reakcija potencirana infekcijom SARS-CoV-2 u predisponiranih pacijenata. Mehanizam kojim se takva reakcija odvija je posljedica strukturalne sličnosti između molekula virusa i onih već postojećih u organizmu koja dovodi do aktivacije stanične imunosti i proizvodnje protutijela na vlastite antigene u perifernom živčanom sustavu (39). Hipoteza iza takve molekularne mimikrije se krije u sijaličnoj kiselini prisutnoj na površini respiratornih stanica i gangliozida na mijelinskoj ovojnici PŽS. Vežući se tako za površinu stanice preko ACE-2 receptora i gangliozida dovodi do križne reaktivnosti i podupire teoriju molekularne mimikrije (39,40). Drugi mehanizam se temelji na virusnom posjedovanju aminokiselinskih sekvenci sličnih onima u proteinima toplinskog šoka 90 i 60 (engl. *heat shock proteins*, HSP) (41,42).

Zhao i sur. prvi su dokumentirali slučaj GBS u siječnju 2020. godine u Kini. Pacijentica stara 61 godinu prezentirala se s progresivnom ascendentnom slabosti, arefleksijom i blagim senzornim poteškoćama te je dijagnosticiran GBS. Sedam dana po primitku u bolnicu razvila je simptome COVID-a. Autori su došli do zaključka da je SARS-CoV-2 mogući okidač GBS i da tok bolesti nije nužno postinfektivan kao što je dokazano kod drugih bakterijskih i virusnih patogena već konkomitantan s infekcijom (43). Takav parainfektivni tok bolesti opisan je i kod drugih slučajeva (44). Budući da je vremenski period između pojave simptoma COVID-a i GBS-a gotovo preklapajući postavlja se pitanje o direktnoj neuroinvazivnosti SARS-CoV-2 virusa i izravnom oštećenju živaca. Teoriju podupire i nalaz SARS-CoV-2 RNA u cerebrospinalnom likvoru u razdoblju viremije (45). Rahimi i sur. pretpostavljaju i mogući treći učinak SARS-CoV-2 infekcije na razvitak GBS. Riječ je o GBS u sklopu “post COVID-a” kod 46-ogodišnjeg pacijenta s gubitkom osjeta i progresivnom slabosti ekstremiteta, lica i respiratornih mišića 53 dana nakon

preboljenja COVID pneumonije (46). Navedeni slučaj također podupire teoriju o postinfektivnom procesu budući da je vremenski period bio značajan u nastanku protutijela koji bi molekularnom mimikrijom započeli imunološki odgovor organizma. Većina opisanih slučajeva u literaturi su bili slučajevi klasičnog GBS s simptomima ascendentne mišićne slabosti (tetrapareze i parapareze), arefleksije, parestezija i paralize facijalnog živca. (47) EMNG nalaz je u tim slučajevim pokazao da je riječ o AIDP varijanti GBS. Simptomi COVID -19 infekcije koji su prethodili neurološkim manifestacijama GBS su u većini slučajeva bili vrućica, suhi kašalj i dispneja. Razbolje između početka simptoma COVID infekcije i neuroloških simptoma je u prosjeku 14 dana što je slučaj i s drugim patogenima koji mogu prethoditi razvoju GBS i govori u prilog postinfektivnoj prirodi bolesti (47).

Mnogo pitanja ostaje neodgovoreno i potrebna su daljnja istraživanja između SARS-CoV-2 infekcije i nastanka Guillain Barré sindroma. Posebice u razumijevanju patogeneze bolesti i genetičkih predispozicija pojedinca. Važno je staviti naglasak na ranu dijagnozu GBS u pacijenata i time smanjenje rizika potencijalno fatalnih komplikacija u čemu pomažu Brighton kriteriji (48).

## 5. SARS-CoV-2 I SPINALNA MIŠIĆNA ATROFIJA

Spinalne mišićne atrofije skupina su mišićnih bolesti obilježene propadanjem motoričkih neurona u prednjim rogovima kralježničke moždine. Najčešći oblik SMA je autosomno recesivni poremećaj uzorkovan mutacijom SMN1 (engl. *Survival motor neuron 1*) gena (49). Mutacija SMN1 gena dovodi do smanjenja količine SMN proteina i odgovorna je za patogenezu bolesti no glavni modifikator bolesti je SMN2 zahvaljujući kojem se stvaraju male količine proteina. Veći broj kopija SMN2 gena rezultira i većom količinom funkcionalnog proteina što ublažava fenotip bolesti (50). Bolest se dijeli u 4 skupine prema vremenu pojavljivanja znakova bolesti i dosegnutom stupnju motoričkog razvoja. Međutim ono što im je svima zajedničko je simetrična mišićna slabost i atrofija koja je dominantnije izražena u proksimalnim mišićnim skupinama (51). SMA tip 1 je teški oblik bolesti koji se javlja u više od polovice bolesnika. Kliničkom slikom dominira generalizirana hipotonija, oskudna motorika, izostanak kontrole glave i odsutnost tetivnih refleksa. Djeca nikad samostalno ne sjede. Postoji slabost interkostalnih mišića, disanje je paradoksalno, a prsni koš zvonolik. Dojenčad otežano guta i slabo siše zbog slabost bulbarne muskulature i fascikulacija jezika. Smrtni ishod obično nastupa prije druge godine živote zbog respiratorne insuficijencije. Intermedijarni, SMA tip 2 nastupa nakon 6. mjeseca života. Bolesnici mogu samostalno sjediti, neki mogu i stajati uz ortoze, ali nikada samostalno hodati. Mišićna slabost je izraženija u donjim ekstremitetima i postoji odsutnost tetivnih refleksa. Bolest karakterizira razvoj skolioze i slabosti interkostalnih mišića što rezultira restriktivnim smetnjama ventilacije. Bolesnici sa SMA tipom 3 mogu samostalno hodati, a dio ih može biti ovisan i o invalidskim kolicima zbog mišićne slabosti. Može doći do razvoja skolioze. SMA tip 4 se javlja u drugom i trećem desetljeću života. Bolesnici ostaju pokretni i bez respiratornih tegoba (49,51).

Trenutačne terapijske opcije za liječenje SMA odobrene od strane Europske agencije za lijekove (EMA) uključuju nusinersen (Spinraza; Biogen), onasemnogen abeparvovek (Zolgensma; Novartis), i risdiplam (Evrysdi; Roche) (52). Nusinersen (Spinraza), prvi lijek odobren za liječenje SMA, je sintetički protusmjerni oligonukleotid dizajniran da poveća ekspresiju SMN proteina. Spinraza sprječava vezanje prekrajajućih faktora koji izrezuju egzon 7 omogućujući njegovu inkorporaciju u SMN2 mRNA i time proizvodnju cjelovitog i funkcionalnog SMN proteina (53,54). Lijek se primjenjuje intratekalnim putem u dozi od 12 mg. Liječenje započinje s četiri udarne doze 0.,14.,28.,63. dana. Doze održavanja se primjenjuju svaka 4 mjeseca (55). Risdiplam (Evrysdi) je mala molekula, modifikator prekrajanja pre-mRNA SMN2 gena. Promovira uključivanje egzona 7 u SMN2 mRNA i time proizvodnju funkcionalnog SMN proteina. Lijek koji se primjenjuje oralno i distribuira u CNS i periferna tkiva što otvara i mogućnosti njegova djelovanja u multisistemskoj patologiji bolesti (56–58). Uzima se jedanput na dan nakon obroka, otprilike u isto vrijeme, a doza ovisi o dobi i tjelesnoj težini bolesnika (59). Onasemnogen abeparvovek (Zolgensma) je lijek za gensku terapiju koji se bazira na vektoru adenoasociranog virusa serotipa 9 (AAV9). Vektor sadrži rekombinantnu SMN1 DNA pod kontrolom promotora i isporučuje ju stanicama motornih neurona. Cilj terapije Zolgensmom je da se nadomjesti SMN gen funkcionalnom kopijom gena koji kodira SMN protein (60,61). Lijek se primjenjuje jednokratno, putem intravenske infuzije u dozi od  $1.1 \times 10^{14}$  vg/kg (vektorskog genoma po kilogramu). Ukupni volumen se računa prema tjelesnoj težini. Budući da nakon primjene lijeka dolazi do imunološkog odgovora na kapsidu AAV9 preporučuje se imunomodulacija kortikosteroidima (prednizolon 1mg/kg/dan, peroralno) (62).

Pacijenti sa SMA su pod povećanim rizikom od respiratornih infekcija i razvitka teže kliničke slike COVID-a (63,64). Tok COVID-19 infekcije u pacijenata sa SMA je slabo opisan. Natera

de Benito i sur. u svom istraživanju opisuju karakteristike i posljedice COVID-19 infekcije među 29-oro djece s neuromuskularnim poremećajima. Asimptomatska i blaga klinička slika prisutna je bila u 89% pacijenata, 10% djece imalo je umjereno tešku kliničku sliku. Od ukupno 29 pacijenata, 11 ih je imalo SMA, od koji 6 sa SMA tipom 1 i 5 sa SMA tipom 2. Troje pacijenta sa SMA tipom 1 zahtijevalo je hospitalizaciju s kliničkom slikom pneumonije i potrebom neinvazivne ventilacije (65). Autori istraživanja zaključuju da protektivna uloga mlađe životne dobi nadmašuje rizike vezane za neuromuskularne bolesti. Bioinformatička analiza ispitala je moguću interakciju između SMN1 gena i ACE2 receptora (64). SARS-CoV-2 virus se veže na ACE2 receptor i time smanjuje ACE2 ekspresiju čiji gubitak dovodi do respiratornog zatajenja (66,67). Nedostatak SMN1 gena može povećati razine ACE2 i time djelovati protektivno u razvitku teške kliničke slike COVID-a u takvih pacijenata (64).

Panel stručnjaka je u travnju 2020. godine predložio smjernice za SMA pacijente u COVID pandemiji. Smjernice naglašavaju važnost praćenja nacionalnih preporuka za sprječavanje zaraze koronavirusom i važnost nastavka terapije SMA koja je kritična za zdravlje pacijenata. Nusinersen se primjenjuje intratekalno svaka 4 mjeseca kao doza održavanja i takav režim je potrebno ispratiti u COVID pandemiji. Prema podacima iz Biogena zakašnjenje u apliciranju lijeka od 1 mjesec u fazi održavanja rezultira u smanjenjem izloženosti CSL-a lijeku za 10%. Veća izloženost CSL-a uvjetuje i veću učinkovitost. U takvim slučajevima propuštenu dozu treba dati čim prije da se održi originalni obrazac terapije (63). Pacijentima nakon inicijalne jednokratne infuzije onasemnogen abeparvoveka preporuča se nastavak kortikosteroidne terapije u razdoblju od 2 mjeseca (63). Za risdiplam se ne očekuju odgode budući da se lijek primjenjuje oralno. U istraživanju provedenom u Italiji, praćeno je 25 pacijenata sa SMA i na terapiji nusinersenom u periodu prvog lockdown-a. Osmero pacijenata je odgodilo terapiju održavanja sa nusinersenom s medijanom odgode od 58

dana. Nije pokazana povezanost između odgode primjene lijeka i pogoršanja kliničke slike pacijenta (44). U istraživanje su uključeni bili i roditelji (većinom majka) koji su rješavali upitnike o percepciji pogoršanja stanja djece. Njih 48% prijavilo je pogoršanje mišićne slabosti što se pripisuje anksioznosti roditelja povezanoj sa suspenzijom fizikalne terapije. Time se naglašava važnost fizikalne terapije u poboljšanju općeg stanja bolesnika ali u adekvatnom socijalnom okruženju djeteta (68). Budući da radi o zahtjevnim pacijentima kontinuitet rada s djecom i pozitivno socijalno okruženje doprinosi boljoj njezi i očuvanju psihološkog stabiliteta i integriteta takve djece osobito u vrijeme pandemije kada je skrb donekle bila uskraćena (69).

## 6. SARS-CoV-2 I MIOZITIS

Idiopatske upalne miopatije (engl. *Idiopathic inflammatory myopathies*, IIM) su rijetke, stečene, imunološki posredovane bolesti karakterizirane kroničnom upalom skeletnog mišićja i drugim ekstraskletalnim manifestacijama (70). Na temelju kliničke slike, prisutnosti miozitis specifičnih protutijela (engl. *Myositis specific autoantibodies*, MSA) i patohistološkog nalaza biopsije mišića dijelimo ih na: dermatomiozitis (DM), polimiozitis (PM), miozitis inkluzijskih tjelešaca (IBM) i nekrotizirajuću autoimunosnu miopatiju (NAM). Objedinjuje ih akutni ili subakutni nastup mišićne slabosti popraćen boli s iznimkom IBM-a koji je u pravilu bezbolan (71). Ekstrasketalne manifestacije bolesti se očituju na koži, zglobovima, srcu i plućima i njihova prezentacija varira ovisno o skupini (72). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, laboratorijskih nalaza s naglaskom na povišenje kreatin kinaze (CK), nalaza protutijela, biopsije mišića i magnetne rezonancije (70). PM/DM su klinički obilježeni bolnošću i slabošću mišića, tipično su zahvaćeni proksimalni mišići udova (rameni i zdjelični obruč), rjeđe je to respiratorna i faringealna muskulatura. Ako je uz mišiće, zahvaćena i koža tada govorimo o dermatomiozitisu. Kožne manifestacije uključuju pojavu Gottronovih papula – ljuskastih eritematoznih lezija na ekstenzornim dijelovima šaka i heliotropnog osipa na licu, oboje patognomonični za DM. Manje specifični eritematozni osip može se vidjeti na ramenima i u području dekoltea kao i depoziti kalcija u potkožju – kalcinoza. Kada su prisutni kožni znakovi bez mišićne patologije i simptoma, tada govorimo o amiopatičnom dermatomiozitisu. U PM/DM mogu, osim mišića i kože, biti zahvaćeni drugi organi, naročito pluća s razvojem intersticijske bolesti pluća. Anti Jo-1 protutijela pozitivna su u oko 30% bolesnika, češće kod afekcije pluća fibrozom (73,74). Nekrotizirajuća miopatija se klinički očituje slabosti kao i prethodne IIM, no ektramuskularne manifestacije su rjeđe. Za postavljanje dijagnoze ključna je biopsija mišića s nalazom nekroze mišićnih vlakana i

minimalnom upalnom infiltracijom. Pozitivna su SRP (engl. *Anti-signal recognition particle*) protutijela i HMGR (engl. *anti-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase*) protutijela u oko 60% bolesnika (74,75). Miozitis inkluzijskih tjelešaca karakteriziran je asimetričnom slabosti posebno u fleksiji prstiju šake i ekstenziji koljena, koje progrediraju sporo i bezbolno dovode do invaliditeta, 14-16 godina od nastupa simptoma. Tipičan simptom je disfagija koja u nekim slučajevima može prethoditi slabosti u ekstremitetima. (74,76). U liječenju IIM-a temelj su glukokortikoidi i drugi imunosupresivi (azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil, ciklofosfamid), koriste se i IVIg, biološka terapija u slučaju teških i refraktornih slučajeva (77).

Nekoliko studija pokazalo je povezanost SARS-CoV-2 infekcije i razvoja autoimunog odgovora organizma (78–80). Klinička slika COVID-19 inducirano miozitisa može varirati od rabdmiolize, tipičnog dermatomiozitisa do paraspinalnog miozitisa (81–83). Rabdmioliza je jedna od rijetkih ali potencijalno fatalnih komplikacija infekcije. U većine opisanih slučajeva glavni simptom je bila mialgija i mišićna slabost koja je klinički progredirala do razvoja rabdmiolize sa povišenim vrijednostima CK, mioglobinurijom i akutnim bubrežnim zatajenjem. (83–87). Mehan i sur. u svojoj studiji opisuju devetero pacijenata koji su se prezentirali s boli u leđima i kojima je učinjen MRI kralježnice (82). Magnetna je rezonanca u sedmero pacijenata pokazala intramuskularni edem paraspinalne muskulature koji je upućivao na miozitis. Edem je dominantno bio prisutan u lumbalnoj kralježnici, bilateralan i zahvaćao više vertebralnih razina (82). Opisani slučajevi dermatomiozitisa imali su prepoznatljive kutane manifestacije, Gottronove papule, heliotropni osip s umorom, mišićnom slabosti i povišenjem CK (88–90).

Anti-MDA5 pozitivni dermatomiozitis jedan je od oblika amiopatičnog dermatomiozitisa za koji je uočena sličnost s težom kliničkom slikom COVID-a (91–93). MDA5 je citosolni protein koji sudjeluje u poticanju imunološkog odgovora i posljedičnoj proizvodnji citokina (INF, TNF, IL-



1, IL-6, IL-8) te aktivaciji makrofaga. Pretpostavlja se da virusi mogu pojačati ekspresiju MDA5 u tkivima, a virusna replikacija i liza stanice dovesti do otpuštanja MDA5 i stvaranja protutijela na protein (91). Anti-MDA5 protutijela su mogući parametar u praćenju pacijenata i predikciji relapsa bolesti (94). Povišeni titar anti-MDA5 protutijela uočen je i u COVID pozitivnih pacijenata kod kojih je tendencija za nastanak respiratornog i višeorganskog zatajenja bila veća (95). Pacijenti s anti-MDA5 DM su pod povećanim rizikom za razvoj intersticijske bolesti pluća s brzim, progresivnim tijekom. Jedna od sličnosti s COVID pneumonijom upravo je u radiološkom nalazu obilježenom difuznim bilateralnim opacitetima poput mliječnog stakla. Povišeni CRP i feritin, citokinski profil koji upućuje na citokinsku oluju u oba stanja s mogućim ARDS-om čine ovu autoimunu bolest i SARS-CoV-2 infekciju sličnima (91). Povlačenje paralela između dviju bolesti može predstavljati iskorak u liječenju teških oblika COVID-a imunosupresivima (takrolimus, ciklofosamid), JAK inhibitorima (tofacitinib), inhibitorima IL-6 (tocilizumab), IL-1 (anakinra) IFN $\gamma$  (emapalumab) (92). Riječ je o rijetkom stanju s genetičkim i okolišnim implikacijama, ali svaka sličnost može u tom smislu doprinijeti razotkrivanju autoimunskih događanja u organizmu kao posljedica COVID infekcije i terapijskih potencijala. U literaturi opisani su i slučajevi nekrotizirajućeg miozitisa koji je uslijedio nakon COVID-19 infekcije. Pacijenti su se prezentirali s progredirajućom dispnejom, mišićnom slabosti u svim ekstremitetima, laboratorijski nalazi pokazali su značajno povišenje CK, a nalaz mišićne biopsije nekrotizirajuća mišićna vlakna (96,97).

Pacijenti s IIM su pod povećanim rizikom za razvoj COVID infekcije kao i njenih komplikacija uzimajući u obzir samu autoimunu podlogu bolesti, terapiju imunosupresivima i moguće komorbiditete koje prate osnovnu bolest. Međutim oskudna je literatura po pitanju tijeka i ishoda u pacijenata s IIM-om i COVID-19 infekcijom.

Gupta i sur. u svojoj studiji navode poteškoće i rizik s kojim se susreću pacijenti s IIM (98). Od ukupno 608 pacijenata, najčešći podtip je bio dermatomiozitis s 40,6%. Trećina pacijenata je doživjela pogoršanje kliničkog stanja od kojih je polovica zahtijevala veću dozu glukokortikoida, njih 18% je bilo hospitalizirano zbog pogoršanja osnovne bolesti (98). Istraživanje je pokazalo izazove s kojima se pacijenti s IIM susreću u tijeku COVID pandemije, poteškoćama pri održavanju terapijskog režima, fizikalne terapije i posjetima bolnici koji se znatno ograničeni u svrhu održavanja distance. Ono što predstavlja izazov za kliničara kod takvih pacijenata je održavanje bolesti stabilnom i snižavanje rizika za nastanak pogoršanja (engl.flare). U tom slučaju veće doze imunosupresiva bi trebale biti administrirane što sa sobom nosi i veći rizik od infekcije SARS-CoV-2 virusom (99). Kohortno istraživanje u Indiji analiziralo je učestalost relapsa i potrebu modifikacije terapije u pacijenata s IIM u toku COVID pandemije (100). Od ukupno 71 pacijenata četvrtina je doživjela relaps, najčešće su to bile dijagnoze juvenilnog dermatomiozitisa i polimiozitisa. U više od polovice pacijenata nastavljena je terapija, a manji broj je zahtijevao veće doze imunosupresiva ili uvođenje dodatnog lijeka (100). Apaydin i sur. u svom kohortnom istraživanju opisuju ishode 39 pacijenata od kojih je 14 bilo COVID pozitivnih. Zabilježen je jedan relaps bolesti u COVID pozitivnoj skupini, a relapsa nije bilo u COVID negativnoj skupini. U obe skupine nastavljena je imunosupresivna terapija s iznimkom biološke terapije u pozitivnih pacijenata kod kojih je obustavljena (101). Po preporuci Američkog društva reumatologa (engl. *American College of Rheumatology*) pacijenti u stabilnoj fazi osnovne bolesti i u odsutnosti aktivne COVID-19 infekcije trebaju nastaviti s propisanom imunosupresivnom terapijom. U slučaju infekcije hidroksiklorokin, imunosupresivi (azatioprin, ciklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil) i biološki lijekovi se mogu obustaviti i ponovo dati do 7-14 dana po prestanku simptoma (102). No, imajući na umu životnu dobu, komorbiditete, laboratorijske nalaze i kliničku

sliku pacijenta odluke kliničara trebaju biti bazirane na procjeni svakog pacijenta individualno. Neki imunosupresivi poput ciklosporina i takrolimusa mogu inhibirati replikaciju koronavirusa in vitro što bi predstavljalo potencijal za antivirusnu terapiju (103). Buduća istraživanja dati će detaljniji i precizniji uvid u modifikaciju terapije reumatoloških pacijenata.

## 7. SINDROM KRONIČNOG UMORA NAKON COVID-19

Sindrom kroničnog umora (engl. *Chronic fatigue syndrome*, CFS) se definira kao teški, onesposobljavajući umor i malaksalost u trajanju ne kraćem od šest mjeseci (104). Uz umor, pridruženi su i drugi simptomi poput bolova u mišićima i zglobovima, poremećaja spavanja i koncentracije i glavobolja (105). Definicija samog sindroma varira, a najčešće se koristi američka definicija CDC-a (engl. *Center for Disease Control and Prevention*) objavljena 1994. godine i Oxford kriteriji (1991) (105).

**Tablica 1. Dijagnostički kriteriji sindroma kroničnog umora**

CDC	Oxford
<b>Umor, trajanja <math>\geq</math> 6 mjeseci</b>	<b>Umor, trajanja <math>\geq</math> 6 mjeseci</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- novonastali</li> <li>- nije vezan za napor</li> <li>- nije ublažen odmorom</li> <li>- značajna redukcija aktivnosti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- utječe na mentalno i fizičko funkcioniranje</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prisutan više od 50% vremena</li> </ul>
<b>+ barem 4 od sljedećih 8 simptoma :</b>	<b>+ drugi simptomi : mialgija, promjene raspoloženja i spavanja</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- neosvježavajući san</li> <li>- glavobolja</li> <li>- bol u zglobovima</li> <li>- bol u mišićima</li> <li>- malaksalost nakon napora</li> <li>- osjetljivi limfni čvorovi</li> </ul>	

Diferencijalna dijagnoza CFS-a je opširna, a dijagnostički testovi se koriste kako bi se isključile druge bolesti sa simptomatologijom umora (106). Etiologija sindroma kroničnog umora je još uvijek nepoznata i kompleksna. Pretpostavlja se da je za nastanak CFS-a odgovorna virusna infekcija, točnije da je riječ o postinfektivnom stanju (107). Često istraživana je povezanost virusa iz obitelji *Herpesviridae* (EBV, CMV, HHV-6, HHV-7), enterovirusa i parvovirusa B19. Imunomodulatorna sposobnost virusa udružena sa perzistentnom, latentnom infekcijom u organizmu čovjeka predstavlja moguću podlogu za nastanak sindroma (108). Imunološki odgovor se bazira na dominantnoj aktivaciji humoralne i disfunkciji stanične imunosti, facilitaciji i disregulaciji proizvodnje citokina koja dovodi do kronične upale i smanjenoj citotoksičnosti NK stanica (107–109). Takve promjene stvaraju abnormalni imunoški profil u postviralnom periodu koji podupire reaktivaciju virusa, inflamatorne i autoimune promjene u organizmu (108). Također promjene u metabolizmu mitohondrija, sniženje razine ATP-a i povećana proizvodnja reaktivnih kisikovih spojeva koje dovode do oksidativnog stresa mogu biti uzrok simptoma u CFS-u (110). Brojna istraživanja upućuju i na genetičku podlogu nastanka CFS-a. Genetički polimorfizmi SNP-ova (engl. *single-nucleotide polymorphism*, SNP) u genima važnim za neurotransmisiju, posebno u serotoninergičkom sustavu, kao i onima u sklopu imunološkog i upalnog odgovora i regulaciji osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda imaju potencijalnu ulogu u nastanku CFS-a (111). Disregulacija u osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i hipokortizolemija je zamijećena u pacijenata s CFS-om i može biti odgovorna za simptomatologiju bolesti (112). Uzrok neuroendokrine disfunkcije može biti prethodno navedena genetička komponenta polimorfizma u genu za glukokortikoidni receptor ali i okolišni čimbenici poput emocionalne traume (113,114). Terapija sindroma kroničnog umora se bazira na odmoru, relaksaciji, fizičkoj aktivnosti sa svrhom

povećanje rezistencije na umor, kognitivno bihevioralna terapija. Farmakoterapija uključuje NSAID-ove, antidepresive i druge lijekove u liječenju boli (115).

CFS i simptomi nalik CFS-u mogu biti dio tzv. post-COVID sindroma. Post-COVID sindrom podrazumijeva protrahirani tijekom COVID-19 infekcije obilježen brojnim fizičkim i psihičkim simptomima u trajanju od najmanje 12 tjedana, a ne mogu biti objašnjeni nekim drugim stanjem ili bolesti (116). Simptomi koji mogu upućivati na CFS u sklopu post-COVID sindroma uključuju umor, mialgije, poremećaj spavanja, koncentracije i pamćenja te loše raspoloženje. Takvi simptomi uočeni su i u prijašnjim epidemijama koronavirusa, SARS-CoV i MERS (117). Perzistirajući simptomi su posljedica nekoliko već spomenutih mehanizama, virusne imunomodulatorne aktivnosti, kronične upale, mitohondrijalne disfunkcije i križne reaktivnosti virusnih antitijela s domaćinom koja rezultira autoimunskim promjenama (118). Potencijalni mehanizam nastanka simptoma koji obilježavaju prolongirani COVID je i virusni multiorganski tropizam. "Skrivanje" virusa u rezervoarima izvan respiratornog trakta, koja mogu biti imunološki privilegirana i nedostupna klirensu imunološkog sustava dugoročno podržava infekciju (118). Imunološki odgovor na SARS-CoV-2 virus i obrazac vidljiv u pacijenata s CFS-om imaju i nekoliko dodirnih točaka. Ekspresija citokina IL-6, IL-10, INF $\gamma$  induciranih proteina 10 je povećana i usko povezana s progresijom bolesti (119). INF $\gamma$  inducirani protein 10 (IP-10, CXCL10) je kemokin važan za regrutiranje aktiviranih T stanica, čije su razine povećane u odgovoru na COVID slično u pacijenata s CFS-om. Veća razina proinflammatoryh citokina može korelirati sa težinom simptoma i njihovom prolongacijom u sklopu post-COVID sindroma posebno kad je riječ o umoru (119,120). Poremećaj koncentracije, raspoloženja i spavanja i disautonomija u pacijenata s post-COVID-om povezana su s disfunkcijom područja u mozgu bogatim ACE-2 receptorima (121). U područjima amigdale, hipokampusa, talamusa pa do

moždanog debla i malog mozga, PET/CT snimanje pokazalo je značajan hipometabolizam kod takvih pacijenata (122). Sličnost u slikovnim pretragama, hipometabolizam posebno u području moždanog debla i malog mozga uočen je u pacijenata sa CFS-om (121). Ta podloga reduciranog metabolizma može biti pripisana mitohondrijalnoj disfunkciji, oksidativnom stresu te sustavnom i neuroinflamatornom odgovoru (123). Navedene abnormalnosti u organizmu mogu biti odgovorne za simptome zajedničke post-COVID sindromu i CFS-u stvarajući jedan začarani krug patofizioloških procesa inflamacije, iscrpljenja imunološkog sustava i poremećenog energetskeg metabolizma. Uzimajući u obzir mitohondrijsku disfunkciju i rezultirajuće promjene u metaboličkim putevima i imunološkom odgovoru, teoretski nekoliko terapijski mogućnosti bi moglo doći u obzir. Riječ je o antioksidativnoj terapiji koja smanjuje količinu reaktivnih kisikovih spojeva i oksidativna oštećenja, te održava mitohondrijsku funkciju (110). To su spojevi poput koenzima Q10 i njegovih analoga (MitoQ®), vitamina E, askorbinske kiseline, glutationa, nikotinamida, selenija i dr. Nekoliko studija pokazalo je manje razine koenzima Q10 u perifernoj krvi pacijenata s CFS-om i klinička poboljšanja nakon terapije suplementom (124–126). Međutim daljnja su istraživanja potrebna o terapijskom učinku navedenih spojeva u poboljšanju kliničke slike pacijenata sa post-COVID-om i CFS-om.

Dokaz imunološke disregulacije i autoimunosti u sindromu kroničnog umora je i pronalazak protutijela na  $\beta$  adrenergičke receptore i muskarinske acetilkolinske receptore (127–129). Protutijela mogu biti odgovorna za jedan dio širokog spektra simptomatologije CFS-a koji je i autonomna disfunkcija. Patogenetsku ulogu protutijela u sindromu kroničnog umora podržavaju i studije bazirane na primjeni monoklonalnog anti-CD20 protutijela rituksimaba (130). U skupini pacijenata koji su primali rituksimab infuzijom, u 2/3 pacijenata došlo je do parcijalne ili kompletne remisije 6-10 mjeseca praćenja od inicijalne primjene lijeka. Klinički odgovor

nekoliko mjeseci nakon početka terapije podupire autoimunu patologiju kod pacijenata s CFS-om (130). To ostavlja prostor za terapiju rituksimabom kod pacijenata s pozitivnim protutijelima ali istražuje i druge mogućnosti poput afereze sa ciljem “ispiranja” protutijela i poboljšanja kliničke slike pacijenata (131).

Buduća istraživanja su potrebna kako bi dobili odgovore o patogenezi kako CFS-a tako i post-COVID sindroma, dijagnostičkim testovima i strategiji liječenja tih dvaju stanja.



## 8. CIJEPLJENJE PROTIV SARS-CoV-2 I PERIFERNI ŽIVČANI SUSTAV

Od početka pandemije SARS-CoV-2 virusa razvoj djelotvornog i sigurnog cjepiva okosnica je borbe protiv koronavirusa. Zahvaljujući radu na razvoju cjepiva protiv koronavirusnih bolesti SARS i MERS, postavljeni su temelji koji su ubrzali razvoj cjepiva i identificirali ključne mete cjepiva u borbi protiv COVID-19. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) do danas 198 je kandidata cjepiva u pretkliničkoj, a njih 171 u kliničkoj fazi istraživanja (132). Trenutačno odobrena cjepiva od strane Europske medicinske agencije (EMA) su Comirnaty (Pfizer-BioNTech), COVID-19 Vaccine (inaktivirano, adjuvantirano) Valneva (Valneva), Jcovden (ranije Janssen), Nuvaxovid (Novavax), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca). Pod evaluacijom su cjepiva Skycovion (SK Chemicals) i Vidprevtyn (Sanofi) (133).

Najvažnija meta cjepiva virusni je protein šiljka (engl. spike protein) koji promovira ulazak virusa u stanicu vežući se na ACE-2 receptore eksprimirane na površini stanica (117). Protein šiljka je glavna antigena komponenta odgovorna za induciranje imunološkog odgovora domaćina (134). Nekoliko je pristupa razvoju COVID-19 cjepiva dosad testirano uključujući inaktivirano, proteinsko, vektorsko i RNA bazirano cjepivo. Vektorska cjepiva sadrže adenovirus, onesposobljen za umnažanje, koji nosi genetsku uputu za proizvodnju proteina šiljka. Stanice inficirane virusom započinju proizvodnju proteina i njegovo izlaganje na površini stanice omogućuje prepoznavanje od strane imunološkog sustava (135). Odobrena vektorska cjepiva su Vaxzevria (AstraZeneca) koje sadrži adenovirus čimpanze i Jcovden (Janssen) koji sadrži adenovirus tipa 26. Inaktivirana cjepiva sadržavaju virus umnožen na Vero stanicama (stanice afričkog zelenog majmuna) inaktiviran pomoću  $\beta$  propriolaktona i kombiniran s aluminijskim hidroksidom ili drugim alternativnim adjuvantom (136). Na tom principu kreirana su cjepiva

Valneva (odobrena od strane EMA-e) i cjepiva Sinovax, Sinopharm, Baharat Biotech odobreni u drugim dijelovima svijeta. Proteinska subjedinična cjepiva sadržavaju fragmente virusa, najčešće protein šiljka proizveden tehnologijom rekombinantne DNA. Protein šiljka proizveden je u stanicama insekata (vrste *Spodoptera frugiperda*) u kojima se modificirani bakulovirus, koji sadrži genetički materijal za proizvodnju proteina, umnaža (137). EMA odobreno proteinsko cjepivo je Nuvaxovid (Novavax) te Vidprevtyn (Sanofi) i Skycovion (SK Chemicals) koji još uvijek čekaju odobrenje. Posebnu pažnju privukla su RNA cjepiva zbog svojeg jednostavnog i brzog procesa proizvodnje, fleksibilnosti u odgovoru na nove varijante virusa i sposobnosti da izazovu jači imunološki odgovor (138). RNA cjepiva sadrže jednolančanu mRNA koja kodira protein šiljka. Budući da je sama mRNA nestabilna, obavijena je lipidnim nanočesticama koje ju, zaštićenu od razgradnje, unose u stanicu endocitozom. Unutar stanice uputa za sintezu proteina se translatira, a mRNA se razgrađuje staničnim metabolizmom (139). Odobrena mRNA cjepiva su Comirnaty (Pfizer-BioNTech) i Spikevax (Moderna).

Spektar neuroloških komplikacija vezanih za COVID-19 cijepljenje je obiman. Većinom su nuspojave blage i prolazne poput glavobolje, vrtoglavice, mialgije, parestezija. No zabilježene su i one teške, transverzni mijelitis, GBS, kranijalne neuropatije, vaskularne komplikacije (tromboza venskog sinusa, TIA, CVI) (140). U nastavku osvrnuti ćemo se na prethodno obrađena neurološka stanja i utjecaj cijepljenja na iste.

Poznato je da infekcija može biti okidač egzacerbacije simptoma u pacijenata oboljelih od mijastenije gravis (18). Stoga od iznimne je važnosti zaštititi pacijente od životnog ugrožavajućeg pogoršanja simptoma. Imajući na umu važnost cijepljenja postavlja se pitanje sigurnosti cjepiva u bolesnika s autoimunom bolesti kao što je MG.

Ruan i sur. u svojoj studiji uključili su 22 pacijenata sa MG koji su cijepljeni (141). Pogoršanje simptoma MG četiri tjedna nakon primjene cjepiva bio je glavni predmet razmatranja. Pacijenti su većinom primili inaktivirano cjepivo (Sinopharm, Sinovac) s iznimkom 1 pacijenta koji je primio rekombinantno cjepivo temeljeno na proteinskoj virusnoj podjedinici (Zhifei Biopharmaceutical). Dvadesetoro pacijenata nije iskusilo pogoršanje simptoma dok u slučaju dvoje pacijenata (Sinovac i Zhifei) zamijećena je blaga slabost u udovima i vratu, 7. i 20. dana nakon cijepljenja, brzo razriješena primjenom piridostigmina (141). Opisan je i slučaj 77-ogodišnjeg muškarca novonastalom disfagijom, nakon primjene druge doze Moderna cjepiva (142). U talijanskoj studiji identificirano je 8 egzacerbacija simptoma od ukupno 104 ispitanika nakon Pfizer-BioNTech cjepiva (143). Osim egzacerbacija prethodno dijagnosticirane MG, identificirani su i slučajevi novonastale MG nakon cijepljenja (144–147). U navedenim studijama svi pacijenti su primili mRNA cjepivo (Pfizer-BioNTech). Mehanizam kojim mRNA cjepivo može dovesti do razvoja MG je hiperstimulacijom imunološkog sustava u odgovoru na cjepivo, koje onda dovodi do proizvodnje citokina i aktivacije autoreaktivnih T limfocita. Također može biti riječ o već postojećoj, subkliničkoj formi MG pa je nastupila prevaga inflamatornog stanja u već delikatnom imunološkom sustavu posljedično cijepljenju (146). Model molekularne mimikrije isto je jedan od mehanizama koji mogu dovesti do nastanka MG. Proizvedeni antigen iz mRNA može biti prepoznat od strane imunološkog sustava kao vlastiti i dovesti do proizvodnje protutijela u ovom slučaju i na acetilkolinski receptor (144).

COVID cjepivo je svojevrsni dvosjekli mač kod ovakvih bolesnika, pružajući zaštitu od infekcije virusom, ali i sa potencijalom da pogorša osnovnu prethodno stabilnu bolest. Rizici infekcije SARS-CoV-2 virusom s mogućnosti razvoja teške kliničke slike i potencijalno smrtnog ishoda nadmašuju one koje su posljedica cijepljenja (148). Poznavanje nuspojava cjepiva,

vremenskog okvira njihovog nastupa uz adekvatni nadzor i praćenje takvih pacijenata tjednima nakon cijepljenja mogu zaobići pogoršanje simptoma u bolesnika s MG.

GBS je prvi put došao pod povećalo kao nuspojava cijepljenja 1976. godine tijekom nacionalnog programa cijepljenja protiv svinjske gripe u SAD-u. Porast oboljelih od Guillain Barré sindroma zaustavio je program, a godinama kasnije cjepivo protiv influence ostalo je pod prismotrom s utvrđenim rizikom od 1 na milijun cijepljenih (149). Kasnije, cjepiva protiv poliovirusa, bjesnoće, tetanusa, hepatitisa B su dovedena u vezu s razvojem GBS-a, no slučajevi su rijetki i povezanost nije potvrđena (150). Opisano je nekoliko slučajeva GBS-a nakon COVID cjepiva (151–156). Talijanska studija opisuje 13 slučajeva GBS-a nakon cijepljenja (155). Petoro pacijenata je primilo Oxford-AstraZeneca cjepivo, sedmero Pfizer-BioNTech, i jedan Modernu. Kod desetoro pacijenata GBS je nastupio nakon prve doze cjepiva. Dominanta varijanta je bio AIDP. Niz slučajeva opisan je i u Južnokorejskoj studiji s dominantnim demijelinizirajućim obrascem, i nastupom bolesti nakon prve doze cjepiva (156). Zanimljiva je učestalost bilateralne facijalne pareze u obe studije (4/13 pacijenata) i to kod onih cijepljenih AstraZeneca cjepivom. Budući da još raspoložemo s nedovoljnim brojem slučajeva u literaturi teško je reći koje cjepivo je odgovornije za nastanak GBS-a kao nuspojave. Prethodno opisane studije i drugi prikazi slučajeva (152,157–159). pretpostavljaju veću učestalost s AstraZeneca cjepivom. Smatra se da adenovirusni vektor u cjepivu može biti okidač imunološkog odgovora preko mehanizma molekularne mimikrije (160). No, opisani su i slučajevi GBS nakon Pfizer-BioNTech cjepiva (151,161,162) i Johnson & Johnson cjepiva (163). Praćenje i dokumentiranje većeg broja slučajeva dati će uvid u ovu rijetku, ali potencijalno fatalnu nuspojavu cjepiva.

Slično prethodno opisanim bolestima i spektar idiopatskih upalnih miopatija može biti posljedica cijepljenja. De Marco i sur. u svojoj studiji prikazuju 15 slučajeva novonastalog

miozitisu na području Yorkshirea. (164) Devetoro pacijenata primilo je Oxford-AstraZeneca cjepivo, a šestoro Pfizer-BioNTech. Dominirale su kliničke prezentacije polimiozitisa, a četvero pacijenata je imalo karakterističnu kliničku sliku dermatomiozitisa. Miozitis induciran mRNA cjepivom (Pfizer, Moderna) identificiran je i u još nekoliko slučajeva u literaturi (161,165–167). Uzročno-posljedična veza može se pronaći u snažnoj indukciji tip-I IFN puta koji promovira aktivaciju T-stanične imunosti i time snažni antiviralni odgovor strane mRNA cjepiva (138). U miozitisu pak postoji pojačana ekspresija IFN inducibilnih gena važnih za patogenezu bolesti (168). Novonastala inflamatorna patologija miozitisa može biti posljedica te hiperstimulacije imunološkog sustava i hiperprodukcije citokina koje dovode do oštećenja mišićnog tkiva, endotelnih stanica i kože (168,169). Inflamatorni interferonski odgovor može aggravirati postojeću IIM, no unaprijeđenja mRNA cjepiva dodatkom adjuvanata i modificiranjem mRNA otklanjaju taj rizik (170). Najbrojnija dosadašnja studija pacijenata s IIM evaluiranih nakon cijepljenja opisala je 7 slučajeva pogoršanja bolesti (171). Većinom su bili blagog tijeka, s 2 slučaja teške kliničke slike i multiorganskog zatajenja od kojih je jedan završio smrtnim ishodom. Većina pacijenata (81,7%) primila je Pfizer BioNTech cjepivo, njih 16 Modernu i petoro AstraZeneca cjepivo. Nuspojave pogoršanja stanja u bolesnika s IIM su uočene na manjem broju slučajeva za sada, no svakako ih treba imati na umu u rasvjetljavanju strategije cijepljenja kod inflamatornih autoimunih bolesti. Svakako pažnju treba skrenuti na bolesnike na biološkoj terapiji kod kojih efikasnost imunološkog odgovora generiranog cjepivom može biti smanjena (170).

## 9. ZAKLJUČAK

S obzirom na sve rečeno, utjecaj COVID-19 na središnji i periferni živčani sustav je itekako prisutan. Rastući broj slučajeva u literaturi govori u prilog širokom spektru neuroloških manifestacija kod oboljelih od COVID-a. One mogu biti posljedica direktnog učinka virusa na živčani sustav ali isto tako mogu biti dio pogoršanja osnovne neurološke bolesti. U doba pandemije pažnju treba dodatno skrenuti na pacijente sa prethodnim neurološkim bolestima koji su time pod većim rizikom za obolijevanje od COVID-a i razvoja teške kliničke slike. Osim visokog mortaliteta, teške neurološke komplikacije povezane su i s dugoročnom onesposobljenosti i potrebom za skrb što predstavlja veliki teret za pojedinca, zajednicu i cijeli zdravstveni sustav.

Točni patogenetski mehanizmi još uvijek ostaju nerazjašnjeni u svojoj cjelini, no svakim danom sve bliže smo pravim odgovorima. Rastuće spoznaje o SARS-CoV-2 virusu pomažu nam u dijagnostičkom i terapijskom pristupu pacijentima kao i u razotkrivanju dugoročnih komplikacija infekcije koje bi pravovremenom intervencijom mogli zaobići.

## LITERATURA

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141–54.
2. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021 Mar 1;29(1):20–36.
3. Alshebri MS, Alshouimi RA, Alhumidi HA, Alshaya AI. Neurological Complications of SARS-CoV, MERS-CoV, and COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(11):2037–47.
4. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221–36.
5. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020 Dec;41(12):1100–15.
6. Shirbhate E, Pandey J, Patel VK, Kamal M, Jawaid T, Gorain B, et al. Understanding the role of ACE-2 receptor in pathogenesis of COVID-19 disease: a potential approach for therapeutic intervention. *Pharmacol Rep PR*. 2021 Dec;73(6):1539–50.
7. Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell Mol Neurobiol*. 2022 Jan;42(1):217–24.
8. Xu Y, Zhuang Y, Kang L. A Review of Neurological Involvement in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2021 Jun 19;27:e932962.
9. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol*. 2020 Aug;267(8):2179–84.
10. Baig AM. Computing the Effects of SARS-CoV-2 on Respiration Regulatory Mechanisms in COVID-19. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Aug 19;11(16):2416–21.
11. Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H, Singh SK, Shukla SD, et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci MN*. 2021 Nov;71(11):2192–209.
12. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009 May;8(5):475–90.
13. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*. 2014 Mar;175(3):408–18.
14. Deymeer F. Myasthenia gravis: MuSK MG, late-onset MG and ocular MG. *Acta Myol Myopathies Cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol*. 2020 Dec;39(4):345–52.

15. Cabrera-Maqueda JM, Alba-Isasi MT, Hernández R, Arroyo-Tristán A, Morales-Ortiz A. [Thymectomy in thymomatous and non-thymomatous myasthenia gravis: analysis of a cohort of 46 patients]. *Rev Neurol*. 2020 Mar 16;70(6):213–9.
16. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. 2016 Aug;263(8):1473–94.
17. Alhaidar MK, Abumurad S, Soliven B, Rezanian K. Current Treatment of Myasthenia Gravis. *J Clin Med*. 2022 Mar 14;11(6):1597.
18. Gilhus NE, Romi F, Hong Y, Skeie GO. Myasthenia gravis and infectious disease. *J Neurol*. 2018 Jun;265(6):1251–8.
19. Abbas AS, Hardy N, Ghozy S, Dibas M, Paranjape G, Evanson KW, et al. Characteristics, treatment, and outcomes of Myasthenia Gravis in COVID-19 patients: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022 Feb;213:107140.
20. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *The Neurohospitalist*. 2011 Jan;1(1):16–22.
21. Costamagna G, Abati E, Bresolin N, Comi GP, Corti S. Management of patients with neuromuscular disorders at the time of the SARS-CoV-2 pandemic. *J Neurol*. 2021 May;268(5):1580–91.
22. International MG/COVID-19 Working Group, Jacob S, Muppidi S, Guidon A, Guptill J, Hehir M, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 2020 May 15;412:116803.
23. Saied Z, Rachdi A, Thamloui S, Nabli F, Jeridi C, Baffoun N, et al. Myasthenia gravis and COVID-19: A case series and comparison with literature. *Acta Neurol Scand*. 2021 Sep;144(3):334–40.
24. Camelo-Filho AE, Silva AMS, Estephan EP, Zambon AA, Mendonça RH, Souza PVS, et al. Myasthenia Gravis and COVID-19: Clinical Characteristics and Outcomes. *Front Neurol*. 2020;11:1053.
25. Gungor Tuncer O, Deymeer F. Clinical course and outcome of an outpatient clinic population with myasthenia gravis and COVID-19. *Muscle Nerve*. 2022 Apr;65(4):447–52.
26. Fernández-Cruz A, Ruiz-Antorán B, Muñoz-Gómez A, Sancho-López A, Mills-Sánchez P, Centeno-Soto GA, et al. A Retrospective Controlled Cohort Study of the Impact of Glucocorticoid Treatment in SARS-CoV-2 Infection Mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Aug 20;64(9):e01168-20.
27. Robberecht W, Bednarik J, Bourgeois P, van Hees J, Carton H. Myasthenic syndrome caused by direct effect of chloroquine on neuromuscular junction. *Arch Neurol*. 1989 Apr;46(4):464–8.
28. Şimşek-Yavuz S, Komsuoğlu Çelikyurt FI. An update of anti-viral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2021 Dec 17;51(SI-1):3372–90.
29. Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, et al. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2022 Feb;28(2):222–38.



30. Peters BJ, Rabinstein AA, DuBrock HM. Use of Remdesivir in Myasthenia gravis and COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2021 Jun;41(6):546–50.
31. Jonsson DI, Pirskanen R, Piehl F. Beneficial effect of tocilizumab in myasthenia gravis refractory to rituximab. *Neuromuscul Disord NMD*. 2017 Jun;27(6):565–8.
32. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019 Nov;15(11):671–83.
33. Brinar V et al. *Neurologija za medicinare*. 2nd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
34. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré syndrome and variants. *Neurol Clin*. 2013 May;31(2):491–510.
35. Liu S, Dong C, Ubogu EE. Immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. *Hum Vaccines Immunother*. 2018;14(11):2568–79.
36. Barbi L, Coelho AVC, Alencar LCA de, Crovella S. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2018 Apr;22(2):137–41.
37. Rodríguez Y, Rojas M, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, Monsalve DM, et al. Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases. *Cell Mol Immunol*. 2018 Jun;15(6):547–62.
38. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol*. 2014 Aug;10(8):469–82.
39. Canavero I, Ravaglia S, Valentino F, Micieli G. Guillain Barré syndrome and myelitis associated with SARS-CoV-2 infection. *Neurosci Lett*. 2021 Aug 10;759:136040.
40. Sriwastava S, Kataria S, Tandon M, Patel J, Patel R, Jowkar A, et al. Guillain Barré Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systematic review of case reports and case series. *J Neurol Sci*. 2021 Jan 15;420:117263.
41. Lucchese G, Flöel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress Chaperones*. 2020 Sep;25(5):731–5.
42. Shoraka S, Ferreira MLB, Mohebbi SR, Ghaemi A. SARS-CoV-2 Infection and Guillain-Barré Syndrome: A Review on Potential Pathogenic Mechanisms. *Front Immunol*. 2021;12:674922.
43. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):383–4.
44. Khan F, Sharma P, Pandey S, Sharma D, V V, Kumar N, et al. COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome: Postinfectious alone or neuroinvasive too? *J Med Virol*. 2021 Oct;93(10):6045–9.

45. Araújo NM, Ferreira LC, Dantas DP, Silva DS, Dos Santos CA, Cipolotti R, et al. First Report of SARS-CoV-2 Detection in Cerebrospinal Fluid in a Child With Guillain-Barré Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jul 1;40(7):e274–6.
46. Raahimi MM, Kane A, Moore CE, Alareed AW. Late onset of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of “long COVID-19 syndrome”? *BMJ Case Rep*. 2021 Jan 18;14(1):e240178.
47. Aladawi M, Elfil M, Abu-Esheh B, Abu Jazar D, Armouti A, Bayoumi A, et al. Guillain Barre Syndrome as a Complication of COVID-19: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2022 Jan;49(1):38–48.
48. Ghazanfar H, Qazi R, Ghazanfar A, Iftekhhar S. Significance of Brighton Criteria in the Early Diagnosis and Management of Guillain-Barré Syndrome. *Cureus*. 2020 May 27;12(5):e8318.
49. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015 Nov;33(4):831–46.
50. Burghes AHM, Beattie CE. Spinal muscular atrophy: why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci*. 2009 Aug;10(8):597–609.
51. D’Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Nov 2;6:71.
52. Chaytow H, Faller KME, Huang YT, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: From approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine. *Cell Rep Med*. 2021 Jul 20;2(7):100346.
53. Edinoff AN, Nguyen LH, Odisho AS, Maxey BS, Pruitt JW, Girma B, et al. The Antisense Oligonucleotide Nusinersen for Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Orthop Rev*. 2021;13(2):24934.
54. Hua Y, Vickers TA, Baker BF, Bennett CF, Krainer AR. Enhancement of SMN2 exon 7 inclusion by antisense oligonucleotides targeting the exon. *PLoS Biol*. 2007 Apr;5(4):e73.
55. HALMED. Spinraza - Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Spinraza/13579/>
56. Kakazu J, Walker NL, Babin KC, Trettin KA, Lee C, Sutker PB, et al. Risdiplam for the Use of Spinal Muscular Atrophy. *Orthop Rev*. 2021;13(2):25579.
57. Poirier A, Weetall M, Heinig K, Bucheli F, Schoenlein K, Alsenz J, et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect*. 2018 Dec;6(6):e00447.
58. Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med*. 2013 Jan;19(1):40–50.
59. HALMED. Evrysdi - Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Evrysdi/16138/>
60. Naveed A, Calderon H. Onasemnogene Abeparvovec (AVXS-101) for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. 2021;26(5):437–44.

61. Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, Kwon JM, Saito K, Desguerre I, et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2021 Oct;64(4):413–27.
62. HALMED. Zolgensma - Baza lijekova | Lijekovi .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Zolgensma/15850/>
63. Veerapandiyan A, Connolly AM, Finkel RS, Arya K, Mathews KD, Smith EC, et al. Spinal muscular atrophy care in the COVID-19 pandemic era. *Muscle Nerve*. 2020 Jul;62(1):46–9.
64. Li Z, Li X, Shen J, Tan H, Rong T, Lin Y, et al. Bioinformatic analysis of SMN1-ACE/ACE2 interactions hinted at a potential protective effect of spinal muscular atrophy against COVID-19-induced lung injury. *Brief Bioinform*. 2021 Mar 22;22(2):1291–6.
65. Natera-de Benito D, Aguilera-Albesa S, Costa-Comellas L, García-Romero M, Miranda-Herrero MC, Rúbies Olives J, et al. COVID-19 in children with neuromuscular disorders. *J Neurol*. 2021 Sep;268(9):3081–5.
66. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2021 May;40(5):905–19.
67. Liu MY, Zheng B, Zhang Y, Li JP. Role and mechanism of angiotensin-converting enzyme 2 in acute lung injury in coronavirus disease 2019. *Chronic Dis Transl Med*. 2020 Jun;6(2):98–105.
68. Agosto C, Salamon E, Giacomelli L, Papa S, Benedetti F, Benini F. Effect of the COVID-19 Pandemic on Children With SMA Receiving Nusinersen: What Is Missed and What Is Gained? *Front Neurol*. 2021;12:704928.
69. Oude Lansink ILB, van Stam PCC, Schafrat ECWM, Mocking M, Prins SD, Beelen A, et al. “This battle, between your gut feeling and your mind. Try to find the right balance”: Parental experiences of children with spinal muscular atrophy during COVID-19 pandemic. *Child Care Health Dev*. 2022 Apr 20;
70. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primer*. 2021 Dec 2;7(1):86.
71. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):109–29.
72. Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med*. 2016 Jul;280(1):39–51.
73. Mammen AL. Autoimmune Myopathies. *Contin Minneap Minn*. 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1852–70.
74. Carstens PO, Schmidt J. Diagnosis, pathogenesis and treatment of myositis: recent advances. *Clin Exp Immunol*. 2014 Mar;175(3):349–58.

75. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Mar 26;20(4):21.
76. Naddaf E, Barohn RJ, Dimachkie MM. Inclusion Body Myositis: Update on Pathogenesis and Treatment. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2018 Oct;15(4):995–1005.
77. Oddis CV, Aggarwal R. Treatment in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 May;14(5):279–89.
78. Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, Agatea L, De Gaspari P, Stecca A, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci*. 2021 May;14(3):898–907.
79. Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020 Nov;13(6):1077–86.
80. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, Jahaj E, Theophilopoulou K, Kotanidou A, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec;79(12):1661–3.
81. Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Aug;23(8):63.
82. Mehan WA, Yoon BC, Lang M, Li MD, Rincon S, Buch K. Paraspinal Myositis in Patients with COVID-19 Infection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Oct;41(10):1949–52.
83. Chedid NR, Udit S, Solhjoui Z, Patanwala MY, Sheridan AM, Barkoudah E. COVID-19 and Rhabdomyolysis. *J Gen Intern Med*. 2020 Oct;35(10):3087–90.
84. Patel V, Alzghoul B, Kalra SS. COVID-19 infection and severe rhabdomyolysis. *Proc Bayl Univ Med Cent*. 2021 Mar 23;34(4):478–80.
85. Khosla SG, Nylén ES, Khosla R. Rhabdomyolysis in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: Five Case Series. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020 Dec;8:2324709620984603.
86. Jahnke VS, Poloni JAT, Neves CAM, Peter C, Thompson CE, Rotta LN. Acute kidney injury associated with rhabdomyolysis in a patient with COVID-19. *J Bras Nefrol Orgao Of Soc Bras E Lat-Am Nefrol*. 2021 Mar 5;S0101-28002021005025300.
87. Finsterer J, Scorza F. SARS-CoV-2 associated rhabdomyolysis in 32 patients. *Turk J Med Sci*. 2021 Jun 28;51(3):1598–601.
88. Liquidano-Perez E, García-Romero MT, Yamazaki-Nakashimada M, Maza-Morales M, Rivas-Calderón MK, Bayardo-Gutierrez B, et al. Juvenile Dermatomyositis Triggered by SARS-CoV-2. *Pediatr Neurol*. 2021 Aug;121:26–7.
89. Borges NH, Godoy TM, Kahlow BS. Onset of dermatomyositis in close association with COVID-19—a first case reported. *Rheumatol Oxf Engl*. 2021 Oct 9;60(SI):SI96.
90. Ho BVK, Seger EW, Kollmann K, Rajpara A. Dermatomyositis in a COVID-19 positive patient. *JAAD Case Rep*. 2021 Jul;13:97–9.

91. Mehta P, Machado PM, Gupta L. Understanding and managing anti-MDA 5 dermatomyositis, including potential COVID-19 mimicry. *Rheumatol Int.* 2021 Jun;41(6):1021–36.
92. De Lorenzis E, Natalello G, Gigante L, Verardi L, Bosello SL, Gremese E. What can we learn from rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 dermatomyositis in the management of COVID-19? *Autoimmun Rev.* 2020 Nov;19(11):102666.
93. Giannini M, Ohana M, Nespola B, Zanframundo G, Geny B, Meyer A. Similarities between COVID-19 and anti-MDA5 syndrome: what can we learn for better care? *Eur Respir J.* 2020 Sep;56(3):2001618.
94. Matsushita T, Mizumaki K, Kano M, Yagi N, Tennichi M, Takeuchi A, et al. Antimelanoma differentiation-associated protein 5 antibody level is a novel tool for monitoring disease activity in rapidly progressive interstitial lung disease with dermatomyositis. *Br J Dermatol.* 2017 Feb;176(2):395–402.
95. Wang G, Wang Q, Wang Y, Liu C, Wang L, Chen H, et al. Presence of Anti-MDA5 Antibody and Its Value for the Clinical Assessment in Patients With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Front Immunol.* 2021;12:791348.
96. Lokineni S, Mortezaei M. Delayed-onset Necrotizing Myositis following COVID-19 Infection. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(4):002461.
97. Veyseh M, Koyoda S, Ayesha B. COVID-19 IgG-related autoimmune inflammatory necrotizing myositis. *BMJ Case Rep.* 2021 Apr 13;14(4):e239457.
98. Gupta L, Lilleker JB, Agarwal V, Chinoy H, Aggarwal R. COVID-19 and myositis - unique challenges for patients. *Rheumatol Oxf Engl.* 2021 Feb 1;60(2):907–10.
99. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol.* 2021 Jul;40(7):2611–9.
100. Naveen R, Sundaram TG, Agarwal V, Gupta L. Teleconsultation experience with the idiopathic inflammatory myopathies: a prospective observational cohort study during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int.* 2021 Jan;41(1):67–76.
101. Apaydin H, Erden A, Güven SC, Armağan B, Karakaş Ö, Özdemir B, et al. Clinical course of idiopathic inflammatory myopathies in COVID-19 pandemic: a single-center experience. *Future Virol.* 2022 May;
102. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 3. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2021 Feb;73(2):e1–12.
103. Poulsen NN, von Brunn A, Hornum M, Blomberg Jensen M. Cyclosporine and COVID-19: Risk or favorable? *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2020 Nov;20(11):2975–82.
104. Moss-Morris R, Deary V, Castell B. Chronic fatigue syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2013;110:303–14.
105. Cleare AJ, Reid S, Chalder T, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clin Evid.* 2015 Sep 28;2015:1101.

106. Yancey JR, Thomas SM. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012 Oct 15;86(8):741–6.
107. Underhill RA. Myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome: An infectious disease. *Med Hypotheses*. 2015 Dec;85(6):765–73.
108. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2018 Oct 1;16(1):268.
109. Mandarano AH, Maya J, Giloteaux L, Peterson DL, Maynard M, Gottschalk CG, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients exhibit altered T cell metabolism and cytokine associations. *J Clin Invest*. 2020 Mar 2;130(3):1491–505.
110. Wood E, Hall KH, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 “long-haulers”? *Chronic Dis Transl Med*. 2021 Mar;7(1):14–26.
111. Wang T, Yin J, Miller AH, Xiao C. A systematic review of the association between fatigue and genetic polymorphisms. *Brain Behav Immun*. 2017 May;62:230–44.
112. Tomas C, Newton J, Watson S. A review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *ISRN Neurosci*. 2013;2013:784520.
113. Heim C, Nater UM, Maloney E, Boneva R, Jones JF, Reeves WC. Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome: association with neuroendocrine dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jan;66(1):72–80.
114. Lynn M, Maclachlan L, Finkelmeyer A, Clark J, Locke J, Todryk S, et al. Reduction of Glucocorticoid Receptor Function in Chronic Fatigue Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:3972104.
115. Noor N, Urits I, Degueure A, Rando L, Kata V, Cornett EM, et al. A Comprehensive Update of the Current Understanding of Chronic Fatigue Syndrome. *Anesthesiol Pain Med*. 2021 Jun;11(3):e113629.
116. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*. 2021 Apr;199(2):113–9.
117. O’Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clin Med Lond Engl*. 2021 Jan;21(1):e68–70.
118. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:686029.
119. Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Jun 28;21(9):44.
120. Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia IJ, et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Aug 22;114(34):E7150–8.

121. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223221076890.
122. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Aug;48(9):2823–33.
123. Paul BD, Lemle MD, Komaroff AL, Snyder SH. Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Aug 24;118(34):e2024358118.
124. Castro-Marrero J, Domingo JC, Cordobilla B, Ferrer R, Giralto M, Sanmartín-Sentañes R, et al. Does Coenzyme Q10 Plus Selenium Supplementation Ameliorate Clinical Outcomes by Modulating Oxidative Stress and Inflammation in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Antioxid Redox Signal.* 2022 Apr;36(10–12):729–39.
125. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Coenzyme Q10 deficiency in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) is related to fatigue, autonomic and neurocognitive symptoms and is another risk factor explaining the early mortality in ME/CFS due to cardiovascular disorder. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(4):470–6.
126. Castro-Marrero J, Segundo MJ, Lacasa M, Martinez-Martinez A, Sentañes RS, Alegre-Martin J. Effect of Dietary Coenzyme Q10 Plus NADH Supplementation on Fatigue Perception and Health-Related Quality of Life in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021 Jul 30;13(8):2658.
127. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, et al. Antibodies to  $\beta$  adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun.* 2016 Feb;52:32–9.
128. Wirth K, Scheibenbogen C. A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against  $\beta$ 2-adrenergic receptors. *Autoimmun Rev.* 2020 Jun;19(6):102527.
129. Tanaka S, Kuratsune H, Hidaka Y, Hakariya Y, Tatsumi KI, Takano T, et al. Autoantibodies against muscarinic cholinergic receptor in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med.* 2003 Aug;12(2):225–30.
130. Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, et al. B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PloS One.* 2015;10(7):e0129898.
131. Bornstein SR, Voit-Bak K, Donate T, Rodionov RN, Gainetdinov RR, Tselmin S, et al. Chronic post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome: Is there a role for extracorporeal apheresis? *Mol Psychiatry.* 2022 Jan;27(1):34–7.
132. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

133. EMA. COVID-19 vaccines: authorised [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized>
134. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Mar;7(3):226–36.
135. HALMED. Što sadrže vektorska cjepiva protiv bolesti COVID-19? - Što sadrže cjepiva protiv bolesti COVID-19? | Odgovori na najčešća pitanja | COVID-19 .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Odgovori-na-najcesca-pitanja/Sto-sadrze-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19-/Sto-sadrze-vektorska-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19/>
136. HALMED. Što sadrži inaktivirano cjepivo protiv bolesti COVID-19? - Što sadrže cjepiva protiv bolesti COVID-19? | Odgovori na najčešća pitanja | COVID-19 .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Odgovori-na-najcesca-pitanja/Sto-sadrze-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19-/Sto-sadrzi-inaktivirano-cjepivo-protiv-bolesti-COVID-19/>
137. HALMED. Što sadrži proteinsko cjepivo protiv bolesti COVID-19? - Što sadrže cjepiva protiv bolesti COVID-19? | Odgovori na najčešća pitanja | COVID-19 .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Odgovori-na-najcesca-pitanja/Sto-sadrze-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19-/Sto-sadrzi-proteinsko-cjepivo-protiv-bolesti-COVID-19/>
138. Fang E, Liu X, Li M, Zhang Z, Song L, Zhu B, et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Mar 23;7(1):94.
139. HALMED. Što sadrže mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19? - Što sadrže cjepiva protiv bolesti COVID-19? | Odgovori na najčešća pitanja | COVID-19 .: HALMED [Internet]. .: HALMED. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Odgovori-na-najcesca-pitanja/Sto-sadrze-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19-/Sto-sadrze-mRNA-cjepiva-protiv-bolesti-COVID-19/>
140. Frontera JA, Tamborska AA, Doheim MF, Garcia-Azorin D, Gezegen H, Guekht A, et al. Neurological Events Reported after COVID-19 Vaccines: An Analysis of VAERS. *Ann Neurol*. 2022 Mar 2;
141. Ruan Z, Tang Y, Li C, Sun C, Zhu Y, Li Z, et al. COVID-19 Vaccination in Patients with Myasthenia Gravis: A Single-Center Case Series. *Vaccines*. 2021 Sep 29;9(10):1112.
142. Tagliaferri AR, Narvaneni S, Azzam MH, Grist W. A Case of COVID-19 Vaccine Causing a Myasthenia Gravis Crisis. *Cureus*. 2021 Jun;13(6):e15581.
143. Farina A, Falso S, Cornacchini S, Spagni G, Monte G, Mariottini A, et al. Safety and tolerability of SARS-Cov-2 vaccination in patients with myasthenia gravis: A multicenter experience. *Eur J Neurol*. 2022 Aug;29(8):2505–10.
144. Chavez A, Pougner C. A Case of COVID-19 Vaccine Associated New Diagnosis Myasthenia Gravis. *J Prim Care Community Health*. 2021 Dec;12:21501327211051932.
145. Lee MA, Lee C, Park JH, Lee JH. Early-Onset Myasthenia Gravis Following COVID-19 Vaccination. *J Korean Med Sci*. 2022 Mar 14;37(10):e50.



146. Fanella G, Baiata C, Candeloro E, Toscano G, Colnaghi S, Mauri M, et al. New-onset myasthenia gravis after mRNA SARS-CoV-2 vaccination: a case series. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2022 Jul 23;
147. Watad A, De Marco G, Mahajna H, Druyan A, Eltity M, Hijazi N, et al. Immune-Mediated Disease Flares or New-Onset Disease in 27 Subjects Following mRNA/DNA SARS-CoV-2 Vaccination. *Vaccines.* 2021 Apr 29;9(5):435.
148. Zhou Q, Zhou R, Yang H, Yang H. To Be or Not To Be Vaccinated: That Is a Question in Myasthenia Gravis. *Front Immunol.* 2021;12:733418.
149. Babazadeh A, Mohseni Afshar Z, Javanian M, Mohammadnia-Afrouzi M, Karkhah A, Masrouroudsari J, et al. Influenza Vaccination and Guillain-Barré Syndrome: Reality or Fear. *J Transl Intern Med.* 2019 Dec;7(4):137–42.
150. Stone CA, Rukasin CRF, Beachkofsky TM, Phillips EJ. Immune-mediated adverse reactions to vaccines. *Br J Clin Pharmacol.* 2019 Dec;85(12):2694–706.
151. Rao SJ, Khurana S, Murthy G, Dawson ET, Jazebi N, Haas CJ. A case of Guillain-Barre syndrome following Pfizer COVID-19 vaccine. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021;11(5):597–600.
152. Hasan T, Khan M, Khan F, Hamza G. Case of Guillain-Barré syndrome following COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep.* 2021 Jun 29;14(6):e243629.
153. Aldeeb M, Okar L, Mahmud SS, Adeli GA. Could Guillain-Barré syndrome be triggered by COVID-19 vaccination? *Clin Case Rep.* 2022 Jan;10(1):e05237.
154. Matarneh AS, Al-Battah AH, Farooqui K, Ghamoodi M, Alhatou M. COVID-19 vaccine causing Guillain-Barre syndrome, a rare potential side effect. *Clin Case Rep.* 2021 Sep;9(9):e04756.
155. Germano F, Bellucci M, Grisanti S, Beronio A, Grazzini M, Coco E, et al. COVID-19 vaccine-related Guillain-Barré syndrome in the Liguria region of Italy: A multicenter case series. *J Neurol Sci.* 2022 Sep 15;440:120330.
156. Kim JE, Min YG, Shin JY, Kwon YN, Bae JS, Sung JJ, et al. Guillain-Barré Syndrome and Variants Following COVID-19 Vaccination: Report of 13 Cases. *Front Neurol.* 2021;12:820723.
157. Loo LK, Salim O, Liang D, Goel A, Sumangala S, Gowda AS, et al. Acute-onset polyradiculoneuropathy after SARS-CoV2 vaccine in the West and North Midlands, United Kingdom. *Muscle Nerve.* 2022 Feb;65(2):233–7.
158. Allen CM, Ramsamy S, Tarr AW, Tighe PJ, Irving WL, Tanasescu R, et al. Guillain-Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination. *Ann Neurol.* 2021 Aug;90(2):315–8.
159. McKean N, Chircop C. Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination. *BMJ Case Rep.* 2021 Jul 30;14(7):e244125.

160. Introna A, Caputo F, Santoro C, Guerra T, Ucci M, Mezzapesa DM, et al. Guillain-Barré syndrome after AstraZeneca COVID-19-vaccination: A causal or casual association? *Clin Neurol Neurosurg.* 2021 Sep;208:106887.
161. Gouda W, Albasri A, Alsaqabi F, Al Sabah HY, Alkandari M, Abdelnaby H. Dermatomyositis Following BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination. *J Korean Med Sci.* 2022 Feb 7;37(5):e32.
162. García-Grimshaw M, Michel-Chávez A, Vera-Zertuche JM, Galnares-Olalde JA, Hernández-Vanegas LE, Figueroa-Cucurachi M, et al. Guillain-Barré syndrome is infrequent among recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2021 Sep;230:108818.
163. Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, Alimchandani M, Zinderman CE, Nair N. Association of Receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccine With Presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. *JAMA.* 2021 Oct 26;326(16):1606–13.
164. De Marco G, Giryes S, Williams K, Alcorn N, Slade M, Fitton J, et al. A Large Cluster of New Onset Autoimmune Myositis in the Yorkshire Region Following SARS-CoV-2 Vaccination. *Vaccines.* 2022 Jul 26;10(8):1184.
165. Magen E, Mukherjee S, Bhattacharya M, Detroja R, Merzon E, Blum I, et al. Clinical and Molecular Characterization of a Rare Case of BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine-Associated Myositis. *Vaccines.* 2022 Jul 16;10(7):1135.
166. Venkateswaran K, Aw DCW, Huang J, Angkodjojo S. Dermatomyositis following COVID-19 vaccination. *Dermatol Ther.* 2022 Jun;35(6):e15479.
167. Kreuter A, Lausch S, Burmann SN, Paschos A, Michalowitz AL. Onset of amyopathic dermatomyositis following mRNA-based SARS-CoV-2 vaccination. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2022 Sep;36(9):e669–72.
168. Baechler EC, Bilgic H, Reed AM. Type I interferon pathway in adult and juvenile dermatomyositis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):249.
169. Cagigi A, Loré K. Immune Responses Induced by mRNA Vaccination in Mice, Monkeys and Humans. *Vaccines.* 2021 Jan 18;9(1):61.
170. Wack S, Patton T, Ferris LK. COVID-19 vaccine safety and efficacy in patients with immune-mediated inflammatory disease: Review of available evidence. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Nov;85(5):1274–84.
171. Conticini E, d’Alessandro M, Grazzini S, Fornaro M, Sabella D, Lopalco G, et al. Relapses of idiopathic inflammatory myopathies after vaccination against COVID-19: a real-life multicenter Italian study. *Intern Emerg Med.* 2022 Jun 26;