

## REPORTE DE CASO

# MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON COVID-19: REPORTE DE CASOS

Sandra C. Schult-Montoya<sup>1,2,a</sup>, Paola R. Pichilingue-Torres<sup>1,b</sup>, Werner L. Vásquez-Vidal<sup>1,a</sup>, Elio O. Rodríguez-Mujica<sup>1,a</sup>, Mayra Juárez-Luna<sup>1,b</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Salud del Niño Breña, Lima, Perú.

<sup>2</sup> Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico pediatra; <sup>b</sup> médica rehabilitadora.

## RESUMEN

La pandemia por la COVID-19 afecta actualmente a millones de personas sin exceptuar la población pediátrica. Las manifestaciones clínicas en niños son variables: respiratorias, gastrointestinales, hematólogicas, neurológicas y sistémicas. Con el objetivo de describir las diversas presentaciones clínicas y neurológicas durante la evolución de la enfermedad se documentó una serie de casos de pacientes pediátricos con la COVID-19. Se plantean diversos mecanismos a través de los cuales el SARS-CoV-2 causaría daño neurológico (daño directo, secundario a respuesta inmune, entre otras) con características clínicas variables (convulsiones, debilidad muscular, trastorno del sensorio). Los estudios sobre características clínicas y factores pronósticos en niños y adolescentes con SARS-CoV-2 son limitados, por lo cual el presente reporte contribuye con un espectro de manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2 en población pediátrica.

**Palabras clave:** Encefalitis; Meningitis; Convulsión; Síndrome Guillain Barré; Estado Epiléptico; Niños (fuente: DeCS BIREME).

## NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH COVID-19: CASE REPORT ABSTRACT

## ABSTRACT

The COVID-19 pandemic currently affects millions of people including the pediatric population. The clinical manifestations in children are diverse: respiratory, gastrointestinal, hematological, neurological and systemic. In order to describe the various clinical and neurological manifestations during the evolution of the disease, we documented a series of cases of pediatric patients with COVID-19. Various mechanisms are proposed through which SARS-CoV-2 would cause neurological injury (direct injury, secondary to an immune response, among others) with variable clinical characteristics (seizures, muscle weakness, sensorial disorder). Studies on clinical characteristics and prognostic factors in children and adolescents with SARS-CoV-2 are limited, therefore, this report provides a spectrum of neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 in pediatric population.

**Keywords:** Encephalitis; Meningitis; Seizure; Guillain Barré Syndrome; Status Epilepticus; Child (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

La pandemia de la COVID-19 viene afectando a millones de personas. A pesar de que los síntomas en niños, aparentemente, suelen ser menos severos y frecuentes<sup>(1)</sup>, existe preocupación por los efectos sobre el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso<sup>(2)</sup>. Recientemente se han documentado síntomas neurológicos, que incluyen cefalea, convulsiones, deterioro del estado de conciencia, anosmia y parestesias en pacientes pediátricos con la COVID-19. Además, se describe un incremento de casos de pacientes con encefalopatía y manifestaciones similares al síndrome de Guillain Barré<sup>(3)</sup>.

**Citar como:** Schult-Montoya SC, Pichilingue-Torres PR, Vásquez-Vidal WL, Rodríguez-Mujica EO, Juárez-Luna M. Manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos con COVID-19: reporte de casos. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2020;37(4):352-7. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6781>.

**Correspondencia:** Sandra Schult Montoya; Avenida Brasil 600, Breña, Lima, Perú; [sschultm@unmsm.edu.pe](mailto:sschultm@unmsm.edu.pe)

**Recibido:** 19/11/2020  
**Aprobado:** 03/03/2021  
**En línea:** 29/03/2021

Moriguchi *et al.* describen el primer caso de encefalitis aséptica con la presencia de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo (LCR), en un joven de 19 años con convulsiones y con trastorno del sensorio <sup>(4)</sup>.

Abdel-Mannan *et al.* reportan una serie de cuatro pacientes pediátricos con síntomas neurológicos de nuevo inicio en asociación con la COVID-19, definidos como síndrome inflamatorio multisistémico. Los síntomas neurológicos incluyeron encefalopatía en los cuatro pacientes, además de cefalea, disartria, disfagia, meningismo y ataxia cerebelosa. Todos tuvieron prueba molecular RT-PCR positiva. En dos pacientes, a quienes se les realizó punción lumbar, el LCR fue acelular con niveles normales de proteínas y glucosa, bandas oligoclonales, cultivo y estudio viral con PCR (incluido RT-PCR) negativo <sup>(5)</sup>.

Dugue *et al.* reportan el caso de un niño de seis semanas, con fiebre, tos y dos episodios de 10 a 15 segundos de desviación de la mirada con rigidez de piernas. En su ingreso por emergencia estaba febril, con piel moteada y con examen neurológico normal. El paciente presentó leucopenia, procalcitonina elevada, panel respiratorio por PCR positivo para rinovirus y enterovirus. La prueba molecular RT-PCR resultó positiva. El estudio de LCR fue normal con resultados negativos de PCR en LCR y en cultivo. Se le realizó un electroencefalograma (EEG) que resultó anormal. Se concluyó como posible convulsión febril por COVID-19, en coinfección por rinovirus <sup>(6)</sup>.

Mirzaee *et al.* describen el caso de un paciente de 12 años con accidente isquémico por una arteriopatía focal probablemente asociado a la COVID-19. El paciente ingresó por convulsiones, disartria y hemiparesia. No tenía historia de fiebre ni síntomas respiratorios. El estudio molecular RT-PCR fue positivo en hisopado nasofaríngeo y en LCR <sup>(7)</sup>.

Si bien existen mecanismos fisiopatológicos que pueden explicar las manifestaciones neurológicas de los coronavirus, estamos en un escenario aún incierto. Se reportan cinco casos de pacientes pediátricos atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN - Breña) en Lima, Perú con diagnóstico de COVID-19 con el objetivo de describir las manifestaciones clínicas y neurológicas con las cuales debutaron o aparecieron durante la evolución de la enfermedad. Se revisaron las historias clínicas de los casos que tuvieron resultados positivos de COVID-19 y manifestaciones neurológicas. Los datos se recopilaron entre el 1 de abril y el 30 junio del 2020.

## REPORTE DE CASOS

### Caso 1

Paciente varón de nueve años, con tres semanas de dolor en los muslos que se irradia a los pies acompañado de parestesias y 10 días de dificultad para deambular. Ingresó a emergencia por persistir los síntomas. Niega haber tenido fiebre y contacto con pacientes con la COVID-19 o con síntomas

respiratorios. Al examen clínico se observó disminución de la fuerza muscular y de los reflejos osteotendinosos, sin signos ni síntomas respiratorios. Fue evaluado por el neurólogo pediatra como probable síndrome de Guillain Barré. La prueba rápida para la COVID-19 resultó IgG/IgM (+) y la prueba molecular resultó RT-PCR (-). Recibió cinco días de inmunoglobulina a una dosis total de 2 g/kg. Fue dado de alta al noveno día con mejoría del dolor y fuerza muscular. No se le realizó electromiografía.

### Caso 2

Paciente varón de 23 días de nacido con antecedente de hidrocefalia congénita sin tratamiento. Al ingreso, presentó tiempo de enfermedad de un día, con hipoactividad y disminución de la lactancia, sin fiebre y sin vómitos; cuatro horas antes del ingreso presentó somnolencia e inapetencia. Ingresó a emergencia en mal estado general, hipoactivo, con macrocefalia, fontanela amplia, tensa y pulsátil, mucosa oral seca. Se le realizó el diagnóstico de hidrocefalia, deshidratación severa y sepsis neonatal probable. Recibió un bolo de suero fisiológico e inició tratamiento con cefotaxima y ampicilina. Las pruebas rápidas para COVID-19 de la madre y del paciente fueron IgG (+) y la prueba molecular RT-PCR del paciente fue positiva en dos oportunidades, con un intervalo de 10 días. Cursó con hipoglicemia y con picos febriles que se autolimitaron al cuarto día de hospitalización, pero la hipoactividad persistió hasta el décimo día. La tercera prueba molecular RT-PCR fue negativa, se observó mejoría en el estado neurológico, por lo que pasó al servicio de neurocirugía para la colocación de un sistema de derivación ventrículo peritoneal.

### Caso 3

Paciente varón de 14 años, sin antecedentes de importancia, ingresó con tiempo de enfermedad de un mes. Presentó movimientos involuntarios caracterizados por agitación corporal, superversión ocular, acompañado de alucinaciones visuales. Fue evaluado por un neurólogo particular que le indicó ácido valproico, pero la madre al notar enlentecimiento motor lo suspendió. Los episodios persisten y ocho días antes del ingreso el paciente dejó de hablar y se comunicó con monosílabas. Dos días antes del ingreso presentó movimientos involuntarios, retroversión ocular y relajación de esfínteres por lo que fue llevado al hospital más cercano, donde se evidenció ataxia, y luego fue derivado al INSN - Breña. Al llegar, se le diagnosticó estado epiléptico, se inició terapia anticonvulsivante y se le realizó una tomografía espiral multicorte (TEM) y una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral, ambas descritas como normales. La prueba rápida para COVID-19 del paciente y de la madre fueron IgG (+) y la prueba molecular del paciente fue RT-PCR (+).

El EEG fue anormal y el análisis citoquímico de LCR fue normal; sin embargo, el servicio de neurología recomendó el inicio de pulsos de metilprednisolona por posible cuadro de encefalitis autoinmune. Se completan los pulsos de corticoide y el paciente muestra mejoría clínica, logró realizar actividades como vestirse y escribir en el celular. Posterior al alta llegó el resultado de anticuerpos anti-NMDA (+) en LCR.

#### Caso 4

Paciente mujer de siete meses presentó fiebre asociada a tos 10 días antes. Un día antes del ingreso al INSN - Breña presentó tos exigente asociada a flacidez y cianosis generalizada. En emergencia presentó tos intensa, sialorrea, flacidez, mirada fija y cianosis perioral, sin fiebre ni diarrea, por lo cual se decidió hospitalizarla. La prueba rápida para COVID-19 de la paciente y de su madre fue IgG/IgM (+) y la prueba molecular de la paciente fue RT-PCR (+). Estuvo hospitalizada por cuatro días por síndrome coqueluchoide. La paciente reingresó dos días después del alta con episodios de cianosis asociada a movimientos involuntarios, sin fiebre, vómitos o tos paroxística. Se le realizó una ecografía transfontanelar descrita como normal. Tuvo una evolución favorable, sin convulsiones ni cianosis, recibió una dosis de carga de fenitoína y luego de permanecer en observación por 72 horas, sin anticonvulsivante, fue dada de alta.

#### Caso 5

Paciente varón de siete años, operado un mes antes de meduloblastoma, con colocación de sistema de derivación ventriculoperitoneal (SDVP), con tiempo de enfermedad de dos días, caracterizado por fiebre, irritabilidad y disminución del estado de conciencia. Ingresó a emergencia y fue evaluado por el área de neurocirugía. Ante la sospecha de disfunción

del SDVP se le realizó una TEM cerebral (no hidrocefalia) y un estudio de LCR (proteorraquia/cultivo) con resultados negativos. La prueba rápida para la COVID-19 de la madre resultó IgM (+) y del paciente IgG/IgM (-). La prueba molecular del paciente fue RT-PCR (+). Inició tratamiento con ceftriaxona y amikacina, al tercer día, ante la persistencia de síntomas, se cambia a meropenem y vancomicina por siete días, además de dexametasona y aciclovir. Al cuarto día se le realizó un estudio de LCR que describe proteorraquia con leucocitos  $25/\text{mm}^3$ , 100% mononucleares, con sospecha de encefalopatía viral secundaria a COVID-19. Se observó remisión hasta la desaparición completa de síntomas. Fue dado de alta luego de 12 días.

Las características clínicas, exámenes hematológicos y bioquímicos y exámenes de microbiología y radiología se pueden apreciar en las Tablas 1, 2 y 3, respectivamente.

## DISCUSIÓN

El SARS-CoV-2 tendría el potencial de causar daño neurológico por diversos mecanismos<sup>(2)</sup>, entre ellos, la infección directa al sistema nervioso —se sabe que las células neurales poseen la enzima convertidora de angiotensina 2 la que actúa como receptor del virus—, la afectación por vía hematológica o neuronal, lesión por hipoxia, lesión inmunitaria, y otros posibles mecanismos<sup>(3)</sup>.

En esta serie de cuatro pacientes varones y una mujer, con un rango de edad desde 23 días hasta 14 años; solo dos tenían antecedentes de patología neurológica previa —un paciente operado de un tumor de fosa posterior con SDVP y un paciente con hidrocefalia congénita sin tratamiento—. Las manifestaciones clínicas fueron trastorno del sensorio

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes pediátricos con la COVID-19.

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad	9 años	23 días	14 años	7 meses	7 años
Sexo	Varón	Varón	Varón	Mujer	Varón
Manifestaciones clínicas iniciales	Fuerza muscular y ROT disminuidos	Hipoactividad y trastorno del sensorio	Convulsiones, ataxia	Movimientos involuntarios, cianosis perioral	Fiebre, irritabilidad y trastorno del sensorio
Tiempo de enfermedad	3 semanas	1 día	1 mes	10 días	2 días
Fiebre	No	Sí	No	No	Sí
Enfermedad coexistente	No	Hidrocefalia congénita	No	No	Tumor de fosa posterior
Síntomas respiratorios	No	No	No	Sí	No
Tratamiento					
Hidroxicloroquina	Sí	Sí	No	No	Sí
Azitromicina	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Antibioticoterapia	No	Sí	No	Sí	Sí
Inmunoglobulinas	Sí	No	No	No	No
Metilprednisolona	No	No	Sí	No	No
Ventilación mecánica	No	No	No	No	No
Estancia hospitalaria (días)	9	32	8	4/3	12

ROT: reflejo osteotendinoso

**Tabla 2.** Exámenes hematológicos y bioquímicos de los pacientes pediátricos con la COVID-19.

Exámenes	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Hb (g/dL)/Hto (%) (VN: $\geq 11,5$ g/dL/ $\geq 34\%$ )	12,0/36	18,1/52,5	13,7/41,3	11,1/33,3	10,7/31
Leucocitos (VN: 4,5 - 13,5 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	8,36	5,56	6,74	17,05	29,42
Neutrófilos (%)	45	49	64	72	88
Linfocitos (%)	38	34	28	23	4
Plaquetas (VN: 150 - 350 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	310 000	280 000	224 000	453 000	575 000
PCR (VN: $\leq 0,5$ mg/dL)	0,17	0,14	0,33	0,02	11,2
Ferritina (VN: 7-140 ng/mL)	63	665	NR	NR	311
Fibrinógeno (VN: 160-369 mg/dL)	346,3	146,9	347,9	221	388,9
DHL (VN: 230-460 U/L)	341	705	NR	573	407
TGP (VN: 0-39 U/L)	20	24	12	42	10
TGO (VN: 0-47 U/L)	28	30	11	28	12
Urea (VN: 10-38 mg/dL)	23	32	35	22	33
Creatinina (VN: 0,3-0,7 mg/dL)	0,39	0,54	0,78	0,47	0,40
Sodio (VN: 135-148 mmol/L)	139	148	144	137	133

VN: valores normales

(caso 2 y caso 5), movimientos involuntarios (caso 3 y 4) y debilidad muscular con hiporreflexia (caso 1).

Los dos pacientes con convulsiones se mantuvieron afebriles durante todo el curso de la enfermedad, y solo uno (caso 4) presentó síntomas respiratorios diagnosticado como síndrome coqueluchoide asociado a la COVID-19. Si bien, no se realizaron pruebas para descartar otras infecciones, las convulsiones podrían deberse a una coinfección, como lo reportado por Dugue *et al* (6). El reconocimiento de las coinfecciones será importante para guiar la evaluación clínica y el manejo de los niños con la COVID-19. Se encontraron

hallazgos en la radiografía de tórax en los dos pacientes con trastorno del sensorio (caso 2 y 5), pero ninguno de ellos presentó síntomas respiratorios. El paciente con disminución de la fuerza muscular y reflejos osteotendinosos (caso 1) estuvo afebril, sin síntomas respiratorios y con radiografía normal.

Cuatro pacientes no presentaron síntomas respiratorios y ninguno llegó a necesitar ventilación mecánica. Esto refuerza la hipótesis de que los niños no presentan complicaciones respiratorias severas, a diferencia de los adultos. Asimismo, ninguno de los cinco casos presentó el síndrome inflamatorio

**Tabla 3.** Exámenes de microbiología y radiología de los pacientes pediátricos con la COVID-19.

Exámenes	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Hemocultivo	-	-	-	-	-
RT-PCR COVID-19	-	+	+	+	+
IgM/IgG COVID-19	IgG/IgM (+)	IgG (+)	IgG (+)	IgG/IgM (+)	IgG/IgM (-)
Análisis citoquímico de LCR	NR	NR	Transparente Proteínas: 24 mg/dL Glucosa: 64 mg/dL Leucocitos: 4/mm <sup>3</sup> , (MN 100%)	NR	Transparente Proteínas: 59 mg/dL Glucosa: 67 mg/dL Leucocitos: 25/mm <sup>3</sup> (MN 100%)
Radiografía de tórax	No infiltrados	Infiltrado intersticial a predominio izquierdo	No infiltrados	No infiltrados	Infiltrado intersticial bilateral
TEM Cerebral	NR	NR	Normal	NR Ecografía transfontanelar normal	Dilatación ventricular leve

LCR: líquido cefalorraquídeo, TEM: tomografía espiral multicorte, NR: no realizado, MN: mononucleares

multisistémico, que se ha reportado como una de las complicaciones más severas en este grupo etario; lo que llevaría a plantear que el SARS-CoV-2 tendría afectación exclusiva del sistema nervioso, distinguiéndolo de complicaciones neurológicas inespecíficas por enfermedad severa. Los casos de meningitis y de síndrome de Guillain Barré suelen estar asociados a pacientes adultos críticamente enfermos<sup>(8)</sup>, lo que no sucede en población pediátrica, como la descrita en este reporte, donde las manifestaciones neurológicas se presentaron sin otros compromisos sistémicos.

Los posibles mecanismos de infección podrían ser: a) La diseminación hematogena del SARS-CoV-2 desde la circulación sistémica a la cerebral, donde por daño endotelial se alcance al cerebro<sup>(9,10)</sup>, hipótesis que se incrementa por el hallazgo de ARN del SARS-CoV-2 en otros reportes<sup>(4,7)</sup>. En los pacientes de esta serie, uno presentó LCR «cristal de roca», con glucosa, proteínas normales y leucocitos 4/mm<sup>3</sup> a predominio de mononucleares, y en otro paciente se hallaron leucocitos 25/mm<sup>3</sup> con proteinorraquia, compatible con una encefalitis viral. No se pudo realizar el estudio molecular en LCR. b) Algún daño en la barrera hematoencefálica por el virus, el cual puede dañar el endotelio, lo que ocasionaría un ataque inmunomediado en el sistema nervioso central (SNC)<sup>(5)</sup>, ocurrido posiblemente en el caso 3, con anticuerpos anti-NMDA positivos. c) Diseminación a través de la placa cribiforme y el bulbo olfatorio<sup>(11)</sup>.

Las manifestaciones neurológicas tipo encefalitis representan un hallazgo importante en el caso 3, pues la positividad para anticuerpos anti-NMDA en LCR confirmaría la posibilidad de afectación posinfecciosa del SARS-CoV-2 en el SNC. Se ha planteado la existencia de epitopes virales con semejanza estructural al NMDA que estimularían una respuesta autoinmune contra este receptor dentro de un contexto posinfeccioso<sup>(12,13)</sup>. En el caso descrito el paciente tenía

únicamente IgG (+), y se asumiría que contrajo la enfermedad una o dos semanas antes, por contacto con su madre, quien también tenía IgG (+). Por lo publicado hasta el momento, la encefalitis por anticuerpos anti-NMDA debe ser incluida en el diagnóstico diferencial, en niños previamente sanos que presentan psicosis, alucinaciones o convulsiones de evolución subaguda, con exposición a SARS-CoV-2<sup>(14)</sup>.

Cabe destacar que, como en la mayoría de los casos publicados en la literatura, los niños tuvieron un contacto cercano, principalmente intradomiciliario<sup>(15)</sup>. En nuestra serie, el 80% tuvo contacto intradomiciliario confirmado por prueba rápida.

Debido al incremento del número de casos de COVID-19, las manifestaciones neurológicas se reportan con mayor frecuencia. Los datos sobre las características clínicas y los factores pronósticos en niños y adolescentes son limitados, más aún en aquellos con manifestaciones puramente neurológicas por el SARS-CoV-2. Entre estas manifestaciones destacan las convulsiones y el trastorno del sensorio. El presente reporte proporciona un espectro de manifestaciones neurológicas asociadas a la COVID-19 en población pediátrica.

**Criterios éticos:** El estudio fue evaluado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud del Niño y se obtuvieron los consentimientos informados de los padres para la publicación del reporte.

**Contribución de los autores:** Todos los autores participaron en la recolección de los datos, redacción, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en ninguna de las etapas del desarrollo del estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-1095. doi: 10.1111/apa.15270.
- Lois OC. Neurotropic mechanisms in COVID-19 and their potential influence on neuropsychological outcomes in children. *Child Neuropsychol.* 2020;26(5):577-596. doi: 10.1080/09297049.2020.1763938.
- Payus AO, Sat-Lin CL, Mohd-Noh M, Saffree-Jeffrey M, Azman-Ali R. SARS-CoV-2 infection of the nervous system: A review of the literature on neurological involvement in novel coronavirus disease-(COVID-19). *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(3):283-292. doi: 10.17305/bjbm.2020.4860.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Harada D, Sugawara H, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
- Abdel-Mannan O, Eyre M, Lobel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2687.
- Dugue R, Cay-Martínez KC, Thakur KT, García JA, Chauhan LV, Williams SH, et al. Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. *Neurology.* 2020;94(24):1100-1102. doi: 10.1212/WNL.0000000000009653.
- Mirzaee SMM, Gonçalves FG, Mohammadifard M, Tavakoli SM, Vossough A. Focal Cerebral Arteriopathy in a COVID-19. *Radiology.* 2020;297(2):E274-E275. doi: 10.1148/radiol.2020202197.
- Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front Neurol.* 2020;11:518. doi: 10.3389/fneur.2020.00518.
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995-998. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00122.
- Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008;82(15):7264-75. doi: 10.1128/JVI.00737-08.

11. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, *et al.* Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;382(23):2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
12. Burr T, Barton C, Doll E *et al.* N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis Associated With COVID-19 Infection in a Toddler. *Pediatr Neurol.* 2021;114:75-76. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.002.
13. Monty G, Giovannini G, Marudi A, Bedin R, Melegari A, Simone AM, *et al.* Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure.* 2020;81:18-20. doi: 10.1016/j.seizure.2020.07.006.
14. Alvarez G, Ramió L. Encefalitis anti-NMDA-R secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Neurologia.* 2020;35(9):699-700. doi: 10.1016/j.nrl.2020.07.013.
15. Garazzino S, Montagnani C, Dona D, Meini A, Felici E, Vergine G, *et al.* Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(18):2000600. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600.