



Artículo de revisión

Neuroimagen en pacientes con infección por COVID-19 descripción de hallazgos y revisión de la literatura

Neuroimaging in patients with COVID-19: findings description and review of the literature

Lizeth Pardo Hernández MD^a
Luisa Fernanda Jaimes MD^b

^a Radiología e imágenes diagnósticas, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^b Neurorradióloga, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

El síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es responsable de la propagación mundial de la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Nuestro conocimiento hasta el momento del impacto de este virus en el sistema nervioso es limitado. El propósito de este artículo es revisar el espectro de los diversos hallazgos en neuroimágenes así como la fisiopatología en los pacientes con COVID-19. Se necesitan estudios futuros que examinen el impacto de los síntomas y su correlación con las neuroimágenes durante el curso de la enfermedad, para aclarar y evaluar aún más el vínculo entre las complicaciones neurológicas y el resultado clínico, así como limitar las consecuencias a largo plazo.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, manifestaciones neurológicas, coronavirus, infecciones por coronavirus, radiología, imagen por resonancia magnética, hemorragia cerebral.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: octubre 28 de 2021
Fecha aceptado: febrero 10 de 2022

Autor para correspondencia:
Dra. Lizeth Pardo
declibe@hotmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1296

ABSTRACT

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is responsible for the global spread of coronavirus disease (COVID-19). Our understanding, so far, of the impact this virus has on the nervous system is limited. Our article aims to review the spectrum of neuroimaging findings in patients with COVID 19, as well as, their underlying pathophysiology. Future studies examining the impact of symptoms and their correlation with neuroimaging findings during the course of the disease are needed to further clarify and evaluate the association between neurological complications and clinical outcome, as well as to limit long-term consequences.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, neurological manifestations, coronavirus, coronavirus infections, radiology, magnetic resonance imaging, cerebral hemorrhage.

© 2022 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La aparición del nuevo coronavirus (COVID-19) se originó en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019¹, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró emergencia de salud pública. La infección por el virus COVID-19 afecta de manera principal el sistema respiratorio y cardiovascular, sin embargo tiene diferentes manifestaciones en el sistema nervioso central (SNC).² Durante el curso de la pandemia, la infección por COVID-19, a nivel del SNC ha presentado casos de anosmia, meningoencefalitis, meningitis, encefalitis límbica y complicaciones como accidente cerebro vascular, hemorragia intraparenquimatosa y trombosis de senos venosos. A continuación, presentamos una revisión de la literatura y la descripción de los hallazgos más frecuentes en las neuroimágenes en los pacientes con infección confirmada de COVID-19 por PCR.

Fisiopatología

La infección por el virus SARS-CoV en las células huéspedes humanas está mediada principalmente por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2), que se expresa en el epitelio de las vías respiratorias, el parénquima pulmonar, el endotelio vascular, las células renales y del intestino delgado, los bulbos olfatorios y las células gliales del cerebro, por lo tanto puede adherirse, multiplicarse y dañar el tejido neuronal.³⁻⁶ Después de que el virus entra a la célula, libera el ARN en el citoplasma, se traduce y replica; tras la formación de la proteína de envoltura y la incorporación del ARN en ella, el virus sale a la circulación mediante diferentes mecanismos en el sistema nervioso central. Entre los que se encuentran documentados en la literatura hasta la fecha son: infección directa, vía hematogena, vía neuronal, lesión mediada por la respuesta inmunológica y lesión hipóxica.⁷

Infección directa

La infección por coronavirus en el cerebro presenta compromiso retrógrado alcanzando las neuronas receptoras olfatorias sensitivas localizadas en el epitelio nasal, cruzan a través de la lámina cribosa hacia el bulbo olfatorio, con posterior presentación de anosmia o hiposmia.⁸ Otra teoría consiste en que durante la fase de viremia de la enfermedad, la interrupción de la barrera hematoencefálica hace que el virus entre de manera directa al cerebro.⁹

Vía hematogena

Los receptores ECA2 que se expresan en los tejidos gliales, las neuronas y la vasculatura cerebral son un blanco para el ataque del SARS-CoV-2.¹⁰ La presencia del virus en la circulación general lo lleva a la circulación cerebral, donde el flujo lento de la sangre en los microvasos permite la interacción de la proteína viral con los receptores ECA2 del endotelio de los capilares⁴, con posterior daño en el revestimiento del endotelio que favorece la entrada del virus al encéfalo y da lugar al daño en las neuronas.⁷

Vía neuronal

La infección al SNC llega mediante el transporte anterógrado y retrógrado del virus por las proteínas motoras como la kinesinas y dineina a través de las terminaciones nerviosas sensoriales y motoras¹¹, en especial las aferentes del nervio vago en los pulmones. Si hay infección en el tracto gastrointestinal esta puede propagarse al SNC por medio de los nervios entérico y aferente simpático.

Lesión mediada por la respuesta inmunológica

El daño en el SNC esta dado por la "tormenta de citoquinas" producida por los virus neurotrópicos que

inducen una respuesta inmune hiperactiva, caracterizada por la liberación de interferones, interleucinas en especial la 6 (IL6), una citoquina proinflamatoria, factores de necrosis tumoral, quimiocinas y varios otros mediadores proinflamatorios. La infección activa estimula a los linfocitos CD4 + del sistema inmunológico que a su vez inducen al macrófago a secretar IL6, que en los pacientes con COVID-19 tienen niveles 10 a 200 veces más altos.¹² La tormenta de citoquinas conduce a una falla mutiorgánica como la causa principal de muerte en los pacientes infectados.

Lesión hipóxica

Cuando un virus prolifera en las células de tejido pulmonar producen exudado inflamatorio alveolar e intersticial difuso asociado con edema, lo que conlleva a desórdenes del intercambio alveolar causando hipoxia en el SNC, aumentando así el metabolismo anaeróbico en las mitocondrias de las células cerebrales.¹³ El trastorno de los gases arteriales conduce a la acumulación de ácido láctico, condicionando vasodilatación cerebral, edema de células cerebrales e intersticial, así como obstrucción del flujo sanguíneo cerebral.

HALLAZGOS EN IMÁGENES

Anosmia

De acuerdo con la evidencia disponible, es el síntoma más común de los pacientes con infección por COVID 19¹⁴, es de inicio repentino sin ninguna manifestación asociada.¹⁵ En un estudio multicéntrico realizado por Lechien y col. 357 (85,6%) de 417 pacientes confirmados con COVID-19 presentaron trastorno olfativo y 79,6% anosmia.¹⁶ Los bulbos olfatorios se identifican con facilidad en resonancia magnética, localizados por debajo del surco olfatorio dentro de la fosa craneal anterior, por encima de la lamina cribiforme. En el adulto sano son ovalados o tienen morfología en J y presentan intensidad de la señal homogénea en T2W desde el centro a la periferia.¹⁷ En los hallazgos imagenológicos de los pacientes con infección por COVID 19, hay aumento de la intensidad de señal del bulbo respecto de la corteza en secuencias T1W y STIR. Después de la administración de medio de contraste en T1WI hay realce de los bulbos olfatorios en comparación con el precontraste¹⁸ e hiperintensidad de la corteza olfatoria en FLAIR¹⁹; no se describe pérdida del volumen. En la literatura se han reportado varios virus que presentan alteraciones imagenológicas en los bulbos olfatorios como el herpes, poliovirus, paramixovirus, parainfluenza y adenovirus, entre otros.²⁰

Trombosis venosa cerebral

La infección por COVID-19 se asocia con un estado protrombótico y los pacientes tienen mayor riesgo de eventos tromboticos arteriales y venosos a pesar de la profilaxis.²¹ La trombosis venosa cerebral es una complicación tardía probablemente debida a la respuesta inflamatoria prolongada con desequilibrio de los mediadores inmunoquímicos causando daño del endotelio y vasculitis sistémica.²² En la tomografía (TC) sin contraste, cuando no está asociada con hemorragia venosa o infarto, puede ser un hallazgo sutil, el trombo se va a identificar por una hiperdensidad dentro del vaso o seno venoso durante los primeros 7 a 14 días. En el venograma por TC se debe buscar un defecto de opacificación del seno, conocido como el “signo del delta vacío” cuya sensibilidad es de 95%. Los defectos de opacificación no deben confundirse con granulaciones aracnoideas no calcificadas, hallazgo común en el seno sagital superior y en el transversal. Los hallazgos por RM van a depender del tiempo de evolución del coágulo: en el estadio agudo se verá isointenso en T1WI e hipointenso en T2W, y en el subagudo se volverá hiperintenso en T1W. Además, pueden identificarse complicaciones asociadas como hemorragia e infarto. La venografía en tiempo de vuelo (TOF) es útil, pero tiene mayor sensibilidad con medio de contraste. La hipoplasia de los senos duros y las áreas de bajo flujo presentan dificultad para diferenciarlas de una verdadera trombosis venosa en las secuencias TOF 2D (figura 1).

Hemorragias parenquimatosas

La hemorragia cerebral se refiere a la que ocurre de manera espontánea en el parénquima de origen no traumático. Las hemorragias intracerebrales en los pacientes con infección por SARS CoV 2 se describen con menos frecuencia. Benger y col. plantearon dos posibles mecanismos que generan daño endotelial con ruptura y posterior hemorragia. La primera mediante invasión directa del virus sobre las células endoteliales y la segunda por combinación de factores sistémicos inducidos por los protrombóticos, producción de citoquinas proinflamatorias, activación de la cascada de coagulación y trombosis microvascular mediada por complemento.²³ Otra teoría es que la angiotensina II como vasoconstrictor con efecto proinflamatorio, plantea que la enzima convertidora de angiotensinógeno II cerebral se afecta tornándose disfuncional, lo que provocaría una interrupción de la autorregulación, picos de presión sanguínea y posterior ruptura de la pared arterial.²⁴ Dentro de los hallazgos por neuroimágenes en modalidades de TC y RM es importante describir su ubicación, volumen, forma, densidad (homogénea o heterogénea), presencia o ausencia de edema alrededor, drenaje al sistema ventricular, hidrocefalia y signos de hipertensión endocraneal (figura 2).

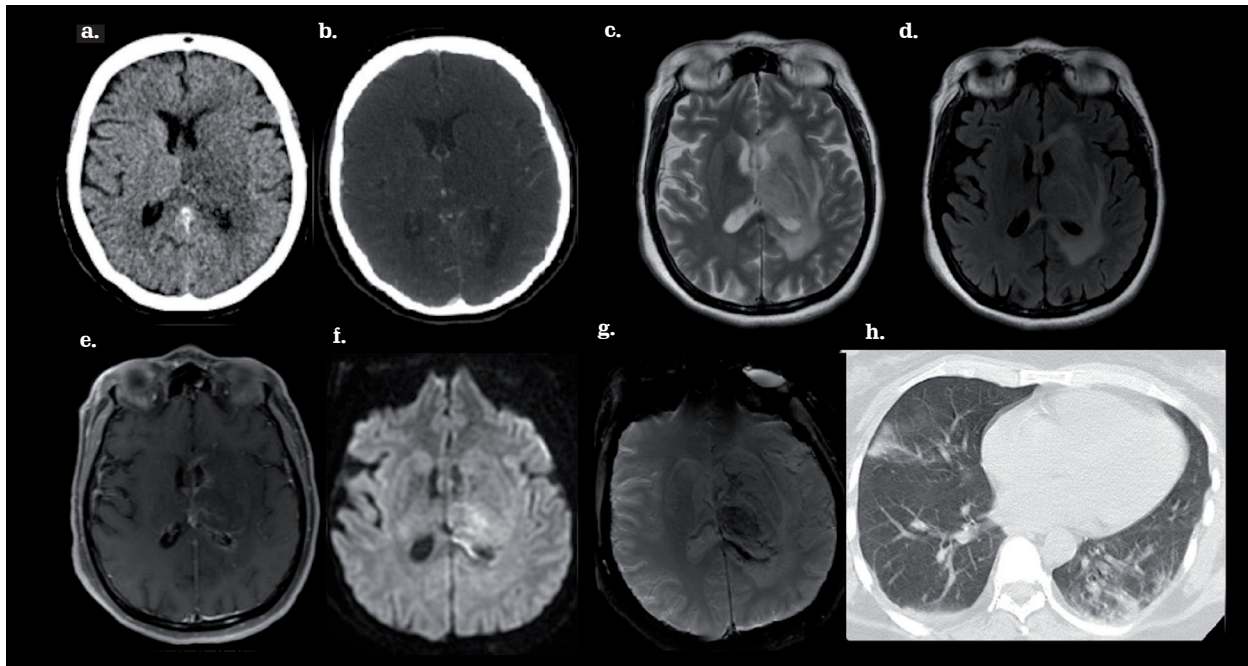


Figura 1. Trombosis de senos venosos duros. Paciente femenina de 48 años de edad, COVID-19 positivo, con cefalea intensa asociada y vómitos. TC axial simple (a) y con contraste (b): con hipodensidad gangliobasal izquierda, realce de las venas cerebrales internas y basal de Rosenthal izquierda. RM axial T2WI (c), axial FLAIR (d), axial T1WI + C (e) difusión axial (f). ausencia de señal de flujo del seno recto, venas de Galeno, cerebrales internas bilaterales, y talámicas izquierdas, con áreas de edema citotóxico en DWI y ADC. SWI (g): transformación hemorrágica. TC axial de tórax sin contraste (h): opacidades en vidrio esmerilado en ambos campos pulmonares con predominio en la base pulmonar izquierda. Fuente: los autores.

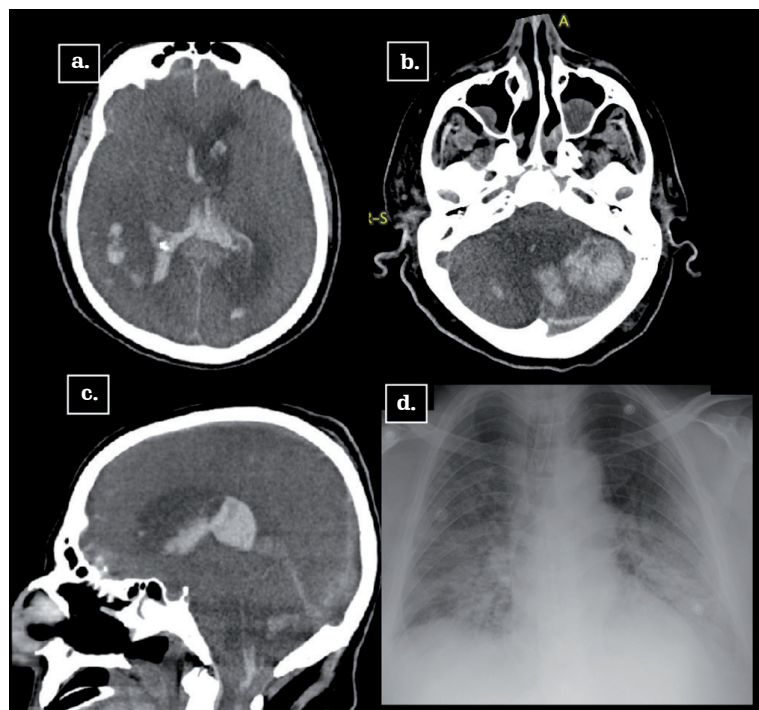


Figura 2. Hemorragia cerebral intraparenquimatosa. Paciente masculino de 76 años, PCR COVID-19 positiva, con alteración del estado de conciencia. TC axial simple de cráneo (a y b): hematomas parenquimatosos supra e infratentoriales, parietal derecho, con drenaje al sistema ventricular que condiciona hidrocefalia activa. TC sagital de cráneo simple (c): herniación de las amígdalas cerebelosas por el agujero magno. Radiografía de tórax AP (d): opacidades de ocupación alveolar y parches en vidrio esmerilado con distribución multilobar subpleural, periférica y bilateral. Fuente: los autores.

Infarto cerebral

Una de las manifestaciones neurológicas iniciales de los pacientes con infección por COVID-19 es la enfermedad cerebrovascular aguda, que suele presentarse más en los eventos isquémicos que en los hemorrágicos. El endotelio vascular tiene receptores de ECA2 que interactúa con el virus y genera daño en el revestimiento endotelial de los vasos cerebrales, acompañado por una respuesta descontrolada mediada por macrófagos y activación patológica de la trombina, generando así múltiples episodios trombóticos. Además, el síndrome de tormenta de citoquinas asociado con la infección viral genera daño neuronal y accidente cerebrovascular.⁸ La relación entre la infección aguda y el infarto cerebral se ha demostrado en muchas infecciones por virus y bacterias, lo cual aumenta el riesgo cuando hay factores preexistentes sobre todo ante placas ateroscleróticas susceptibles de ruptura.²⁵

Otro fenómeno descrito es de tipo vasculítico con necrosis fibrinoide, infiltración de monocitos y linfocitos en las paredes de los vasos sanguíneos asociada con el estado protrombótico.²⁶ Puede comprometer diferentes territorios vasculares y presentar en la clínica déficit neurológico variado. Las características de las imágenes para determinar el tiempo de evolución de los accidentes cerebrovasculares, suministran información importante al médico para definir la conducta.²⁷ Los infartos se clasifican según el tiempo de evolución en hiperagudo temprano 0-6 horas (**figura 3**), hiperagudo tardío 6 a 24 horas, agudo 24 horas a 7 días, subagudo 1-3 semanas (**figura 4**) y crónico mayor de 3 semanas. De acuerdo con lo anterior, se define el manejo con terapia trombolítica o trombectomía mecánica. La trombectomía mecánica puede realizarse hasta 8 horas después del inicio del accidente cerebrovascular o por la trombólisis intravenosa ineficaz (**figura 5**).

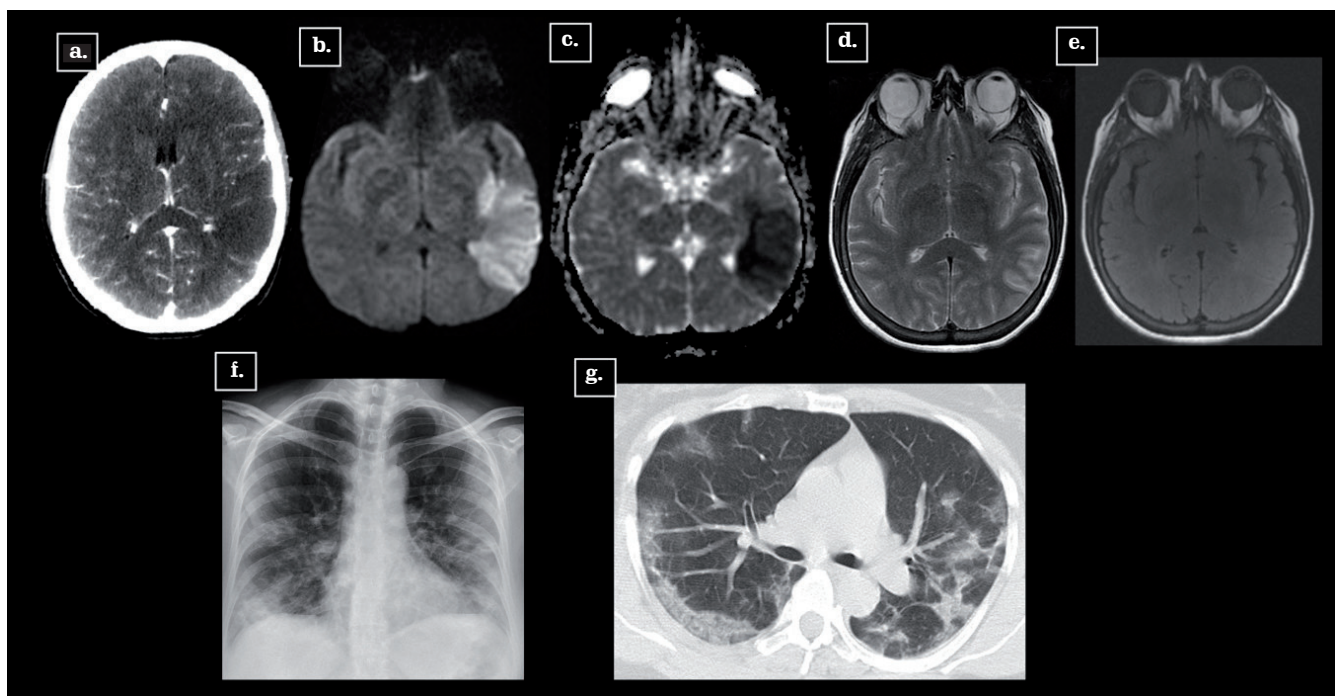


Figura 3. Infarto hiperagudo de la ACM en el segmento M3 izquierdo. Paciente femenina de 69 años, PCR COVID-19 positiva. Tomografía de cráneo contrastada (a): defecto de opacificación en el segmento M3 de la arteria cerebral media izquierda, asociado con hipodensidad corticosubcortical que compromete el lóbulo temporal izquierdo en los giros superior medio y subcentral izquierdo. RM cerebral, simple, difusión axial (b), coeficiente aparente de difusión, mapa (ADC) (c), T2WI (d), FLAIR axial (e): área de restricción en DWI y mapa ADC, en territorio de ACM izquierda, escasa representación en secuencia T2W, con desacople T2W/FLAIR. Radiografía de tórax AP (f) y TC torax axial sin contraste (g): opacidades de ocupación alveolar con patrón en vidrio esmerilado de distribución multilobar subpleural de mayor profusión en lóbulos inferiores. Fuente: los autores.

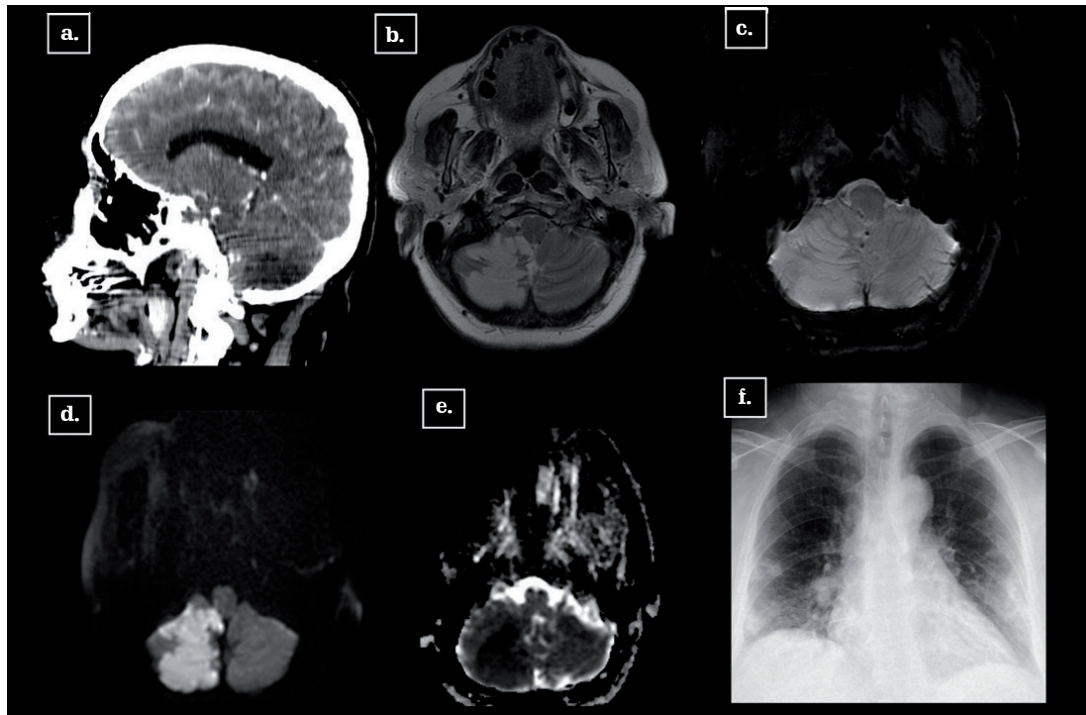


Figura 4. Infarto subagudo en cerebelo derecho. Paciente femenina de 63 años, PCR COVID-19 positiva. AngioTC sagital (a): evento isquémico en el hemisferio cerebeloso derecho, territorio de PICA. RM Axial T2WI (b), SWI (c), DWI (d), mapa ADC (e): restricción a la difusión en el hemisferio cerebeloso derecho, territorio vascular de PICA con representación en T2WI y FLAIR, sin transformación hemorrágica. Radiografía de tórax AP (f): múltiples opacidades con patrón en vidrio esmerilado, periféricas, bibasales. Fuente: los autores.

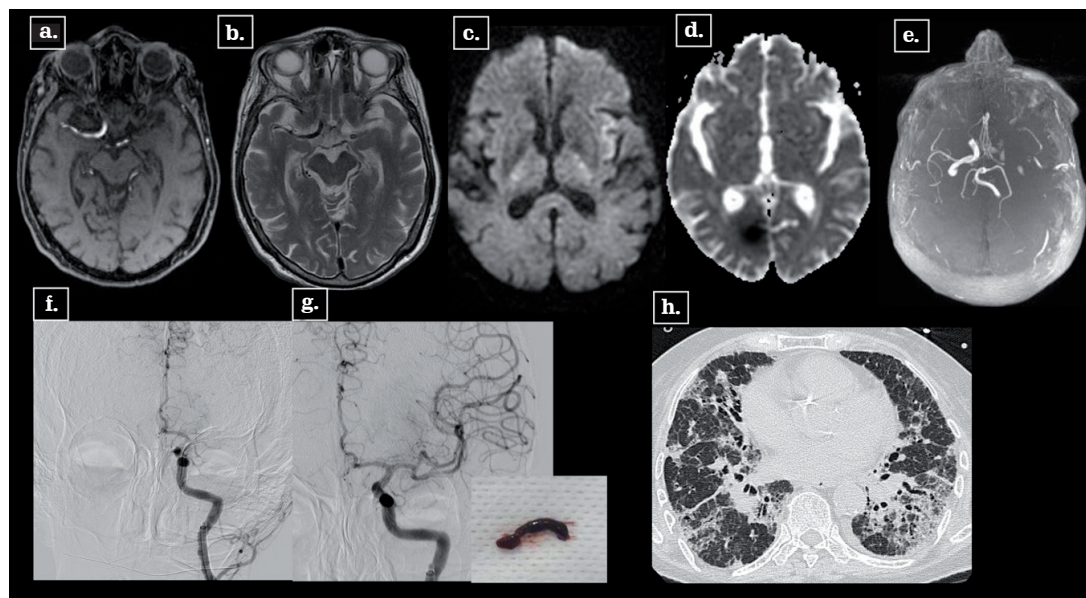


Figura 5. Infarto hiperagudo del segmento comunicante de la ACM izquierda. Paciente femenina de 72 años, PCR COVID-19 positiva. RM cerebral, axial FLAIR (a), axial T2WI (b), DWI (c), mapa ADC (d), angioRM en TOF 3D (e): ausencia de señal de flujo en el segmento comunicante de la ACI izquierda y de la ACM izquierda, desde M1. Territorio de restricción a la difusión tisular, opercular y en brazo posterior de cápsula interna izquierda, sin representación FLAIR, territorio mínimo de ACM. Angiografía de vasos cerebrales (f y g): confirma presencia de trombo en la ACI izquierda. (g) Control angiografía DSA posterior a trombectomía mecánica. TC axial de tórax sin contraste (h): opacidades en vidrio esmerilado y engrosamiento de septos interlobulillares (crazy paving), distribución multilobar con cambios por neumopatía crónica. Fuente: los autores.

Encefalopatía

Es una disfunción cerebral difusa con características clínicas como alteración del estado de conciencia, déficit neurológico focal, cefalea y convulsiones, su etiología es variable. Las neuroimágenes van a presentar hiperintensidad en la señal de la sustancia blanca cortical o subcortical T2w/FLAIR, hemorragia cerebral espontánea que se manifiesta como microantrados con hiperintensidades periventriculares T2w/FLAIR y realce leptomeníngeo.²⁸ La encefalopatía necrotizante aguda es un trastorno que evoluciona de manera rápida y se caracteriza por lesiones simétricas gangliobasales, así como en el tálamo, sustancia blanca profunda y tronco encefálico (**figura 6**).

Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM)

Es una inflamación aguda monofásica con desmielinización de la sustancia blanca que aparece después de una infección viral reciente (1-2 semanas) o una vacunación y cursa con encefalopatía y déficits focales. En la resonancia magnética (RM) se identifican en T2w/FLAIR zonas hiperintensas de localización yuxtacortical, tálamo y en ocasiones en el tronco cerebral asociadas con edema. Luego de la administración de medio de contraste hay realce en puntos o anillos incompletos abiertos hacia la corteza, recordando que la ausencia de realce no excluye el diagnóstico. La secuencia de DWI puede presentar restricción hacia la periferia en la enfermedad temprana.²⁹ (**figura 7**).

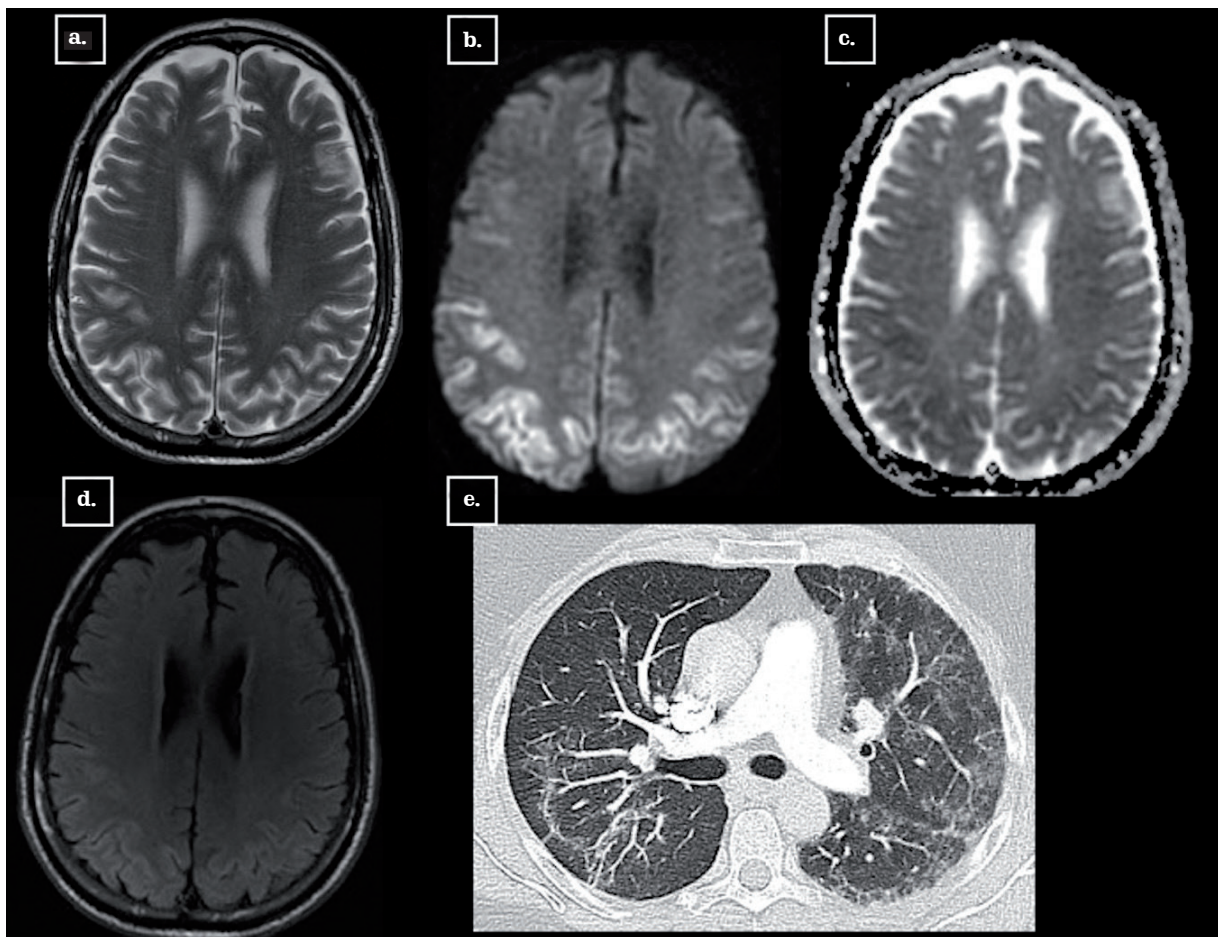


Figura 6. Encefalopatía hipóxico isquémica. Paciente masculino de 79 años. Neumonía por COVID-19. RM cerebral sin contraste axial T2w (a), difusión axial (b), coeficiente aparente de difusión, mapa (ADC) (c), FLAIR axial (d): restricción a la difusión en la corteza y sustancia blanca profunda del encéfalo (bihemisférica, simétrica), con representación en T2W. TC torax axial con contraste (e): múltiples opacidades en vidrio esmerilado subpleurales multilobares. Fuente: los autores.

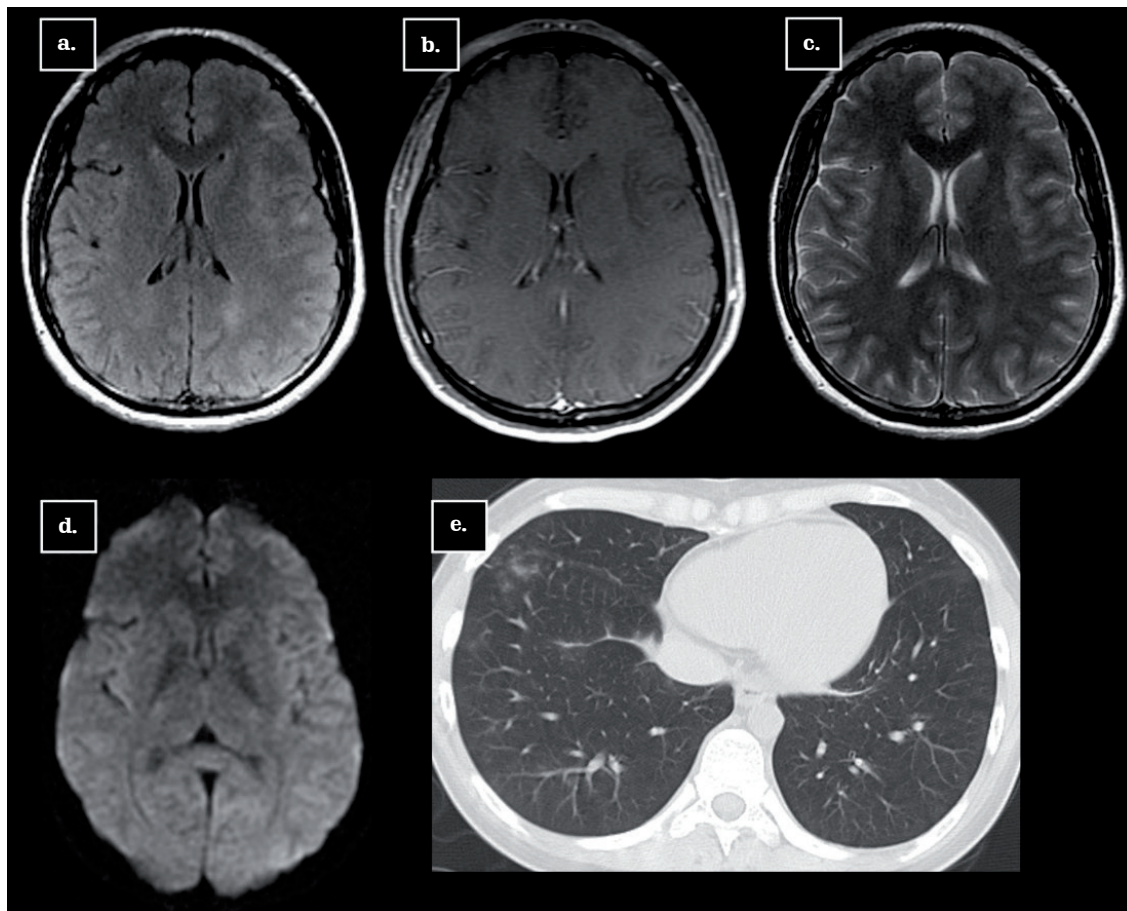


Figura 7. DEM. Paciente femenina de 24 años. PCR COVID-19 positiva. RM contrastada de cerebro FLAIR (a), axialT1WI + C (b), axial (c), DWI axial (d): focos hiperintensos yuxtacorticales en las secuencias T2WI y FLAIR de localización subcortical frontal y parietal bilateral, los cuales no presentan restricción de la difusión ni realce posterior a la administración de medio de contraste endovenoso. TC torax axial sin contraste (e): opacidad en vidrio esmerilado periférica en el segmento medial del lóbulo inferior derecho. Fuente: los autores.

CONCLUSIONES

La infección por COVID-19 afecta de manera principal al sistema respiratorio y cardiovascular, sin embargo puede comprometer el SNC y presentar un espectro amplio de las manifestaciones y complicaciones, con mayor frecuencia en los pacientes graves. En algunos casos preceden a los síntomas respiratorios o incluso son la única manifestación de la infección. Al registrarse un aumento del número de pacientes con manifestaciones neurológicas, se debe prestar importancia a los hallazgos en las neuroimágenes y a los síntomas neurológicos, para así dar prioridad e iniciar el tratamiento adecuado según la gravedad de la enfermedad.

CONFLICTOS DE INTERESES

Las autoras no presentan conflicto de intereses al desarrollar el presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterlé H, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. *Neurology.* 2020;95(13):e1868-e1882. doi: 10.1212/WNL.0000000000010112
3. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci.* 2020;77:8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017
4. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
5. 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/acscemneuro.0c00122
6. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7. doi: 10.1002/path.1570
 7. 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
 8. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
 9. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552-5. doi: 10.1002/jmv.25728
 10. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(6):291-4. doi: 10.1016/j.tips.2004.04.001
 11. Swanson PA, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol.* 2015;11:44-54. doi: 10.1016/j.coviro.2014.12.009
 12. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Internal Medicine.* 2020;180(9):1152-4. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313
 13. Klironomos S, Tzortzakakis A, Kits A, Öhberg C, Kollia E, Ahoromazdae A, et al. Nervous System Involvement in COVID-19: Results from a Retrospective Consecutive Neuroimaging Cohort. *Radiology.* 2020;297(3):E324-E334. doi: 10.1148/radiol.2020202791
 14. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(5):102581. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102581
 15. Heidari F, Karimi E, Firouzifar M, Khamushian P, Ansari R, Mohammadi Ardehali M. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology.* 2020;58(3):302-3. doi: 10.4193/Rhin20.140
 16. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251-61. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1
 17. Strauss SB, Lantos JE, Heier LA, Shatzkes DR, Phillips CD. Olfactory Bulb Signal Abnormality in Patients with COVID-19 Who Present with Neurologic Symptoms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(10):1882-7. doi: 10.3174/ajnr.A6751
 18. Aragão MFV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, Fonseca TM, Valença MM. Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(9):1703-1706. doi: 10.3174/ajnr.A6675
 19. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1028-1029. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2125
 20. van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol.* 2015;235(2):277-87. doi: 10.1002/path.4461
 21. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
 22. Garaci F, Di Giuliano F, Picchi E, Da Ros V, Floris R. Venous cerebral thrombosis in COVID-19 patient. *J Neurol Sci.* 2020;414:116871. doi: 10.1016/j.jns.2020.116871
 23. Bengler M, Williams O, Siddiqui J, Sztriha L. Intracerebral haemorrhage and COVID-19: Clinical characteristics from a case series. *Brain Behav Immun.* 2020;88:940-4. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.005
 24. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect.* 2020;35:100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669
 25. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli GL, Bnà C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol.* 2020;267(8):2185-2192. doi: 10.1007/s00415-020-09885-2
 26. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003;200(3):282-9. doi: 10.1002/path.1440
 27. Allen LM, Hasso AN, Handwerker J, Farid H. Sequence-specific MR imaging findings that are useful in dating ischemic stroke. *Radiographics.* 2012;32(5):1285-97; discussion 97-9. doi: 10.1148/rg.325115760
 28. Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. *J Med Virol.* 2021;93(1):206-222. doi: 10.1002/jmv.26207
 29. Parsons T, Banks S, Bae C, Gelber J, Alahmadi H, Tichauer M. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neurol.* 2020;267(10):2799-2802. doi: 10.1007/s00415-020-09951-9