

## MANIFESTASI NYERI KEPALA PADA PASIEN CORONAVIRUS DISEASE 2019

Adrean Hartanto Halim<sup>1</sup>, Ida Ayu Sri Wijayanti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FK Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Neurologi, FK Universitas Udayana/RS Universitas Udayana, Bali, Indonesia

Diterima : 5 Agustus 2020

Disetujui : 15 April 2021

Publikasi : 24 April 2021

Korespondensi: adreanhalim@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Halim (et al). 2021.

Manifestasi Nyeri Kepala Pada Pasien Coronavirus

Disease 2019. Callosum Neurology Journal 4(1): 27-33

DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v4i1.122>

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Nyeri kepala adalah salah satu gejala pada Pasien *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19).

**Tujuan:** Membahas nyeri kepala sebagai gejala infeksi COVID-19.

**Diskusi:** Gejala ini dapat muncul selama pasien terinfeksi virus dan disertai dengan gejala khas COVID-19 lainnya seperti demam, batuk kering, sesak napas, sakit tenggorokan, dan nyeri otot. Peran infeksi COVID-19 dan reseptor enzim *Angiotensin-Converting 2* (ACE2) di dalam sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer sangat

berhubungan pada munculnya manifestasi nyeri kepala karena terjadinya efek badai sitokin.

Beberapa pasien dengan stroke iskemik, migrain, dan ensefalitis mengeluhkan nyeri kepala.

**Simpulan:** Nyeri kepala dengan berbagai intensitas dan lokasi merupakan kondisi yang harus diwaspadai karena merupakan salah satu indikator keterlibatan sistem saraf dalam perjalanan penyakit COVID-19.

**Kata Kunci:** COVID-19, nyeri kepala, reseptor ACE2

### ABSTRACT

**Background:** Headache is one of the symptoms that can occur in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients.

**Purpose:** Discussing headache as a symptom of COVID-19 infection.

**Discussion:** This Symptom can occur when the patient is infected with the virus and accompanied by other typical symptoms of COVID-19 such as fever, dry cough, sore throat, shortness of breath, and muscle pain. The role of COVID-19 infection and Angiotensin-Converting Enzyme 2 receptors (ACE2) in the central and peripheral nervous system are closely related to the headache manifestations

due to the effects of cytokine storms. Some patients with ischemic stroke, migraine, and encephalitis complain of headaches.

**Conclusion:** Headaches with various intensities and locations are manifestations that need to be highlighted in the presence of neurological factors in the nervous system due to the role of the COVID-19 virus in the body.

**Key words:** COVID-19, headache, ACE2 receptors

## Latar Belakang

*Coronavirus Disease* (COVID-19) pertama kali terdeteksi pada Desember 2019 di Wuhan, Tiongkok dan mulai menyebar ke seluruh dunia. Virus penyebab COVID-19 ini dinamakan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Sebelumnya COVID-19 diberi nama 2019-nCoV, yang telah diganti dengan COVID-19 pada 11 Februari 2020. Indonesia sendiri melaporkan adanya dua kasus positif pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020. Per 8 April 2021, *World Health Organization* (WHO) mencatat kasus pasien COVID-19 di Indonesia sudah mencapai 1.547.376 jiwa.<sup>1</sup>

*Centre for Disease Control and Prevention* (CDC) melaporkan gejala utama yang spesifik terkait COVID-19 yaitu batuk dan sesak napas, serta gejala lainnya seperti demam, mual, muntah, nyeri kepala, nyeri otot, sakit tenggorokan, diare, nyeri abdomen, anosmia, dan kongesti konjungtiva. Pada populasi pasien usia tua dengan penyakit bawaan seperti bronkitis kronis, emfisema, gagal jantung, hipertensi, atau diabetes dapat menimbulkan komplikasi yang lebih serius.<sup>2,3</sup>

Kasus terkonfirmasi virus COVID-19 terus meningkat dan telah menjangkit hampir seluruh negara bagian di dunia dalam waktu yang cepat. Angka kematian masih terus bertambah akibat ketidaksadaran masyarakat, serta adanya faktor risiko pada pasien yang positif COVID-19. Hasil penelitian pada kasus pasien COVID-19 membuktikan pengaruh pada sistem saraf terutama nyeri kepala.<sup>3</sup>

## Patofisiologi COVID-19

Virus COVID-19 merupakan suatu partikel kapsul berbentuk bulat dengan diameter 50-200nm dengan karakteristik mempunyai protein S atau *spike protein* sebagai antigen utama karena memungkinkan virus masuk ke dalam sel pada reseptor enzim *angiotension-converting 2* (ACE2) di dalam tubuh.<sup>2</sup>

Coronavirus yang ditemukan sebelumnya dapat menginfeksi manusia dan hewan, dengan inang utama yang diketahui yaitu kelelawar. Penularan coronavirus terjadi melalui hewan ke manusia, dan manusia ke manusia melalui *droplet*. Virus ini dapat menyerang berbagai usia, terutama pada kondisi

daya tahan tubuh yang lemah serta adanya penyakit komorbid sebelumnya.<sup>2</sup>

## Reseptor ACE2

Infeksi SARS-CoV, MERS-CoV dan COVID-19 memiliki peran yang hampir sama dalam kegagalan sistem pernapasan dengan ditemukannya gambaran pneumonia yaitu *ground glass appearance* di lobus bawah dan gejala seperti demam, batuk kering, dan sesak napas. Virus COVID-19 secara bersamaan dimediasi oleh reseptor yang ada di parenkim paru, jantung, sel ginjal, dan sel usus kecil, dimana ACE2 di sel epitel di paru menjadi reseptor utama COVID-19.<sup>4</sup> Infeksi dari COVID-19 menyerang limfosit sel-T yang menyebabkan limfopeni yang menimbulkan peningkatan kematian sel, terutama pada ACE2 sebagai reseptor yang ditemukan pada partikel sel epitelium alveolar tipe-2.<sup>5</sup>

Perjalanan virus masuk ke dalam sistem pernapasan manusia yang dimediasi oleh protein-S dan reseptor ACE2 ke permukaan sel. Kondisi ini dikaitkan dengan meningkatnya kasus hipertensi dan pendarahan serebral akibat menurunnya kemampuan ACE2 dalam menurunkan tekanan darah. ACE2 melawan aktivitas ACE saat tekanan darah meningkat dengan mengurangi angiotensin II dan meningkatkan angiotensin 1-7 sehingga menimbulkan vasodilatasi.<sup>6</sup> Virus yang telah menginfeksi sel-sel di otak juga dapat memicu pendarahan serebral pada pasien hipertensi karena meningkatnya aktivitas ACE2, hingga koagulopati dan peningkatan waktu protrombin akibat peningkatan konsentrasi D-dimer.<sup>7</sup>

Reseptor ACE2 juga terdapat pada sel endotelial di otak dan neuron. Reseptor mRNA ACE2 ditemukan pada pemeriksaan sel kultur di otak di sel glial serta distribusi ACE2 oleh neuron di batang otak ke sistem saraf pusat. ACE2 juga terdapat pada traktus solitarius di nukleus motorik dorsal saraf vagus. Penggunaan penghambat ACE pada penderita hipertensi dan diabetes pada pasien COVID-19 meningkatkan ekspresi ACE2 berpotensi meningkatkan risiko komplikasi yaitu ensefalitis.<sup>8</sup> ACE2 terdapat pada bagian neuron penting di otak seperti substansia nigra, mikroglia pada ventrikel, oligodendrosit pada girus temporal medial, korteks singulata posterior, dan astrosit pada korteks motorik.<sup>9</sup>

### COVID-19 Pada Sistem Saraf

Kasus virus SARS-CoV pernah teridentifikasi pada jaringan otak melalui pemeriksaan cairan serebrospinal. Begitu juga pada COVID-19 dimana ACE2 sebagai reseptor dapat ditemukan pada sistem saraf dan otot skeletal.<sup>10</sup> Infeksi COVID-19 dinilai dapat menimbulkan kerusakan pada saraf karena menyerang sistem saraf pusat melalui rute neuron *retrograde*. Pemeriksaan darah juga menunjukkan penurunan trombosit terutama pada pasien dengan gejala yang mengarah pada gangguan sistem saraf pusat.<sup>11</sup>

Gejala yang mengarah pada sistem saraf pusat mencapai 24,8% dan sistem saraf perifer yang mencapai 8,9%. Gejala COVID-19 yang mempengaruhi otot rangka mencapai 10,5%, sehingga nyeri pada otot juga menjadi suatu gejala neurologis akibat kerusakan pada otot skeletal yang dinilai adanya peningkatan *creatine kinase* lebih dari 200 U/L.<sup>3</sup>

Virus penyebab COVID-19 diduga dapat menyerang dan merusak sistem saraf apabila RNA Virus SARS-CoV-2 di cairan serebrospinal. Eksperimen terhadap hewan ditemukan bahwa virus COVID-19 bisa masuk melalui otak melalui jalur intranasal dan dapat menyebar ke area sistem saraf pusat seperti talamus, hipokampus, dan batang otak. Keterlibatan batang otak menjadi kunci manifestasi utama berupa gangguan sistem pernapasan.

Infeksi COVID-19 juga menimbulkan gangguan struktur di medula oblongata. Komplek dorsal vagal yang terletak di medula oblongata mengatur beberapa reaksi otonom pada fungsi organ di dalam tubuh seperti jantung dan pernapasan.<sup>12</sup> Virus COVID-19 menimbulkan aktivasi mikroglia dan astrogliosis reaktif yang memicu kaskade neuroinflamasi setelah terjadi invasi virus. Inflamasi sistemik COVID-19 membahayakan sawar darah otak (*Blood Brain Barrier*) yang mengganggu homeostasis pada otak dan menyebabkan kematian sel neuron.

Infeksi pada batang otak berpengaruh pada neuron yang mempengaruhi regulasi kardiovaskuler dan sistem pernapasan sehingga memicu hipoksia. Penyebaran transinaptik retrograde dari infeksi dari virus COVID-19 melibatkan gangguan epitel hidung dan mengarah ke neuron olfaktorius setelah

masuk ke bulbus olfaktorius melewati lamina kribiformis.<sup>13</sup> Hasil penelitian menunjukkan adanya gen utama yang berhubungan dengan virus COVID-19 pada beberapa sel spesifik yang berada di epitel olfaktorius. Kondisi ini yang menyebabkan anosmia pada pasien COVID-19. Menurut hasil laporan dari pusat kontrol dan Pencegahan Penyakit di Tiongkok, kasus yang dilaporkan dari beberapa pasien dengan klinis yang berat pada COVID-19 menunjukkan adanya gejala kebingungan, nyeri kepala, mual, muntah, gangguan kesadaran, ataksia, penyakit serebrovaskuler akut, dan kejang. Manifestasi neurologis sekunder terjadi karena adanya badai sitokin akibat aktivasi stimulus proinflamasi yang berasal dari gangguan organ lain yang berpengaruh seperti paru-paru, jantung, hati, dan ginjal.<sup>14</sup>

Demielinasi pada sel saraf disebabkan oleh aktivasi makrofag karena respon imun yang terjadi pada infeksi COVID-19 yang menimbulkan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-1 beta, IL-6, IL-10, dan TNF-alfa pada klinis yang berat dan menyebabkan neuroinflamasi. Peningkatan sitokin tersebut berperan dalam badai sitokin yang terjadi akibat replikasi virus. Aktivasi *Toll-like receptor* (TLR) 2, 3, dan 4 menyebabkan sitokin inflamasi.<sup>15</sup> Hasil pemeriksaan D-dimer meningkat pada pasien kronis yang terinfeksi virus COVID-19 yang memicu gangguan serebrovaskuler. Manifestasi neurologis pada pasien dengan klinis yang berat dapat ditemukan beberapa hari pertama saat rawat inap di rumah sakit, sehingga pemeriksaan cairan serebrospinal dan CT kepala sebaiknya dilakukan untuk menentukan diagnosis lain.<sup>7</sup>

### Nyeri Kepala Pada COVID-19

Infeksi dari virus COVID-19 telah menimbulkan beberapa gejala neurologis yang menyebabkan gangguan sistem saraf pusat dan perifer. Gejala yang ditimbulkan akibat gangguan sistem saraf pusat inilah yang mencetuskan terjadinya nyeri kepala. Sekresi protein seperti sitokin proinflamasi dan kemokin menjadi salah satu penanda infeksi utama yang memicu nyeri kepala pada infeksi virus COVID-19. Mekanisme lainnya yang dipercaya menimbulkan nyeri kepala pada penderita infeksi COVID-19 yaitu substansi pirogenik pada demam serta adanya aktivasi dari beberapa mediator

inflamasi seperti sitokin, glutamat, sistem prostaglandin-2, nitrit oksida, dan oksigen reaktif. Sindrom badai sitokin pada kasus nyeri kepala yang dialami pasien COVID-19 menjadi mekanisme terjadinya kerusakan jaringan.<sup>16</sup>

Nyeri kepala juga dipengaruhi oleh mekanisme ACE2. Reseptor ACE2 menyebabkan ketidakseimbangan angiotensin-II sehingga menimbulkan gangguan vasokonstriksi, stres oksidatif, dan pembentukan radikal bebas. Virus COVID-19 yang melekat pada ACE2 mengakibatkan pelepasan mediator sitokin proinflamasi yang menimbulkan aktivasi neurovaskularisasi dan perivaskular pada ujung saraf trigeminus di pembuluh darah kepala dan durameter. Invasi virus SARS-CoV-2 juga terjadi pada ujung saraf trigeminus di rongga hidung dan adanya sistem angiotensin di ganglion trigeminus.<sup>17</sup>

#### Lokasi dan Intensitas

*The International Classification of Headache Disorders (ICHD3)* menunjukkan nyeri kepala pada kasus COVID-19 termasuk dalam golongan infeksi respiratorik yang menimbulkan gejala nyeri kepala, bahwa nyeri tersebut didukung oleh diagnosis serta sifat nyeri dengan intensitas sedang yang difus.<sup>16</sup>

Fakta dari beberapa kasus mengenai nyeri kepala pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan adanya infeksi yang melalui sel saraf dan dihantarkan ke otak, serta gangguan pembuluh darah di otak yang dipicu oleh kelainan patologis di luar sistem saraf.

Badai sitokin yang memicu terjadinya nyeri kepala pada pasien COVID-19 mulai dirasakan pada hari ke-7 hingga hari ke-10. Nyeri kepala yang dirasakan berupa *tension-type headache* dan diperberat dengan adanya gangguan kesadaran dan gejala sistem saraf perifer lainnya.<sup>18</sup>

Nyeri kepala dapat terjadi secara episodik dan bersamaan dengan batuk. Serangan pada nyeri kepala terjadi di daerah temporoparietal kepala yang berdenyut dan dengan rasa tertekan. Nyeri kepala juga dapat disertai dengan fotofobia, mual, kaku leher, dan dapat semakin berat dengan perubahan posisi.<sup>17</sup> Hasil penelitian dari Xi dkk menunjukkan bahwa nyeri kepala dirasakan pada 21,62% pasien COVID-19 disertai dengan gejala gastrointestinal. Ketidakseimbangan elektrolit dan demam tinggi menjadi salah satu penyebab utama

yang memungkinkan terjadinya nyeri kepala.<sup>20</sup> Nyeri kepala yang semakin lama dirasakan memberat disertai munculnya nyeri tekan pada otot sekitar leher. Intensitas nyeri kepala mulai dari sedang hingga memberat tersebut dapat terjadi akibat faktor ansietas dan insomnia. Sesak nafas yang semakin berat juga dipicu oleh hiperkapnia dan hipoksia hingga menyebabkan nyeri kepala.<sup>17</sup><sup>18</sup>

#### Migrain

Migrain merupakan nyeri kepala yang bersifat unilateral dan berdenyut, disebabkan oleh gangguan vaskuler akibat vasokonstriksi arteri di intrakranial dan vasodilatasi pada cabang arteri karotis eksterna. Proses vaskular disebabkan oleh gangguan neurokimiawi sistem saraf pada pusat pembuluh darah kranial yang terganggu. Neuropeptida di aferen trigeminus memicu peradangan dinding pembuluh darah. Ini menimbulkan kegagalan fungsi sistem saraf pusat karena pembebasan *Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP)* dan melepas nitrit oksida sehingga menginduksi migrain.<sup>21</sup> Migrain dapat ditemukan pada serangan pertama yang bersifat kronik hingga disertai aura. Gejala khas COVID-19 seperti demam, lemas, dan anosmia dirasakan 1 minggu setelah terjadinya migrain dan setelah pemberian terapi. Nyeri kepala berat secara demikian juga dirasakan di daerah frontotemporal<sup>22</sup>

#### Nyeri Kepala Pada Stroke Iskemik

Aktivasi leukosit terjadi pada serangan stroke iskemik menyebabkan inflamasi yang bermigrasi dan menyebabkan kerusakan pada parenkim otak. Respon dari sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF alfa muncul segera setelah stroke iskemik dengan berakumulasi dan menimbulkan inflamasi sel otak karena reseptor adesi dari leukosit dan sitokin. Virus COVID-19 dapat mencapai receptor ACE2 yang terdapat pada endotelia vaskuler di otak, sehingga dapat memungkinkan untuk terjadinya proses pembekuan darah hingga infark pada otak. Adanya faktor risiko hipertensi menyebabkan koagulopati. Nyeri kepala akibat stroke disebabkan oleh mekanisme nyeri kepala sekunder. Sebagian besar stroke dengan COVID-19 disebabkan oleh iskemik akibat

koagulasi. Nyeri kepala terjadi pada kasus stroke iskemik dengan COVID-19. Namun hingga sejauh ini koagulopati dan disfungsi vaskuler endotelium menjadi salah satu komplikasi dari infeksi COVID-19 yang menyebabkan kondisi stroke. Thomas dkk telah menilai peran terjadinya infeksi virus COVID-19 pada stroke pembuluh darah besar dimana telah ditemukan 1 dari 5 pasien memiliki gejala nyeri kepala yang disertai batuk dan menggigil yang berlangsung selama 1 minggu. Gejala diperberat dengan disartria dan hemiplegia.<sup>23</sup>

### Nyeri Kepala Pada Ensefalitis

Ensefalitis dapat menyerang anak-anak hingga orang dewasa. Ini disebabkan adanya infeksi virus sebagai faktor risiko utama. Penyakit ini memberikan gejala *flu-like symptoms* sebagai gejala utama berupa demam, nyeri kepala dan nyeri otot. Gejala dapat diperberat dengan gangguan kesadaran, hingga kejang yang menandakan adanya ensefalopati. Virus COVID-19 melakukan replikasi dan masuk ke sistem saraf pusat. Setelah melewati sawar darah otak, virus masuk ke sel saraf dan mengganggu fungsi sel saraf dan merusak sawar darah otak itu sendiri. Setelah virus memasuki sistem saraf pusat, kemudian respon imun seperti sitokin, kemokin, dan sel sistem imun lainnya teraktivasi. Kondisi ini secara adaptif membentuk stimulasi menginduksi sel NK, sel antigen spesifik CD4+ dan CD8+, sel B, monosit, dan makrofag sehingga berpengaruh pada sistem imun.

Virologi pada ensefalitis terjadi dimana RNA pada virus COVID-19 yang masuk secara neurotropik melalui hidung hingga menempuh saraf olfaktorius hingga memasuki sawar darah otak dan merusaknya. Virus memasuki sistem saraf pusat sehingga muncul neuromanifestasi dimana badai sitokin yang memasuki aliran darah sehingga berpotensi merusak daerah meningen. Neuromanifestasi dari badai sitokin akan muncul pada ensefalitis. Moriguchi dkk melaporkan adanya penyakit ensefalitis terkait infeksi COVID-19. Gejala yang ditemukan diawali dengan demam selama 5 hari yang diikuti dengan sakit kepala, dan sakit tenggorokan. Seiring waktu, kondisi memburuk hingga timbul penurunan kesadaran.<sup>24</sup>

Nyeri kepala pada ensefalitis biasanya didasari dengan adanya peningkatan pada tekanan

intrakranial atau edema serebri yang ditemukan pada pemeriksaan CT atau MRI. Hasil swab RT-PCR atau pada cairan serebrospinal yang secara utama ditandai adanya hasil positif COVID-19 sebagai sumber infeksi. Gejala nyeri kepala muncul apabila klinis pasien yang semakin berat, akibat riwayat demam tinggi, batuk, atau sakit tenggorokan, yang secara langsung pada risiko terjangkit COVID-19.

Hasil pemeriksaan laboratorium ditemukan adanya peningkatan sel darah putih dan protein C-reaktif, serta adanya adanya penurunan limfosit. Pemeriksaan torak CT terlihat adanya *ground glass appearance*. Pasien juga dilakukan pemeriksaan RT-PCR serta cairan serebrospinal. RNA virus COVID-19 tidak ditemukan pada pemeriksaan nasofaring, tetapi ditemukan pada hasil pemeriksaan cairan serebrospinal. Pemeriksaan penunjang lain berupa MRI ditemukan gambaran ensefalitis pada lobus mesial kanan dan atrofi hipokampus.<sup>24</sup>

### Simpulan

Meskipun nyeri kepala bukan menjadi gejala utama COVID-19, namun adanya manifestasi ini dapat menjadi indikator infeksi COVID-19 yang harus diperhatikan lebih seksama. Peran reseptor ACE2 pada sistem saraf yang memicu neuroinflamasi di otak merupakan salah satu mekanisme nyeri kepala. Nyeri kepala dapat berkembang dari segi intensitas serta durasi nyeri yang dirasakan dalam berbagai kasus yang terkait pada infeksi COVID-19. Berbagai jenis gejala nyeri kepala harus cepat dikenali terutama pada pasien terinfeksi COVID-19.

Karakteristik serta perburukan gejala perlu dinilai terutama efeknya pada sistem saraf pusat. Meskipun persentase terjadinya nyeri kepala pada pasien COVID-19 terbilang sedikit, namun bukti-bukti pengamatan terhadap gejala nyeri kepala mungkin menjadi titik awal dari timbulnya penyakit penyerta lain yang berkaitan dengan sistem saraf pusat oleh infeksi COVID-19.

### Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan perihal review artikel yang dibuat.

## Daftar Rujukan

1. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report-179 Situation in numbers (by WHO Region), <https://covid19.who.int/region/searo/country/id> (2020, accessed 20 July 2020).
2. Qiang W, Chen X, Xi Y, et al. A Handbook of 2019-nCoV Pneumonia Control and Prevention. Hubei Sci Technol Press.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020; 323: 1061–1069.
4. Vaduganathan M, Phram.D. OV, Michel T, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 1–7.
5. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020; 2019: 8–11.
6. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* (80- ) 2020; 367: 1444–1448.
7. Yumeng Yao, Jiatian Cao, Qingqing Wang, Kai Liu, Zhe Luo, Kaihuan Yu, Xiang Chen, Bijie Hu ZH. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Crit Care Emerg Med* 2020; 1–19.
8. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: Properties and future directions. *J Neurochem* 2008; 107: 1482–1494.
9. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol* 2020; 1–10.
10. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631–637.
11. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 1–8.
12. Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11: 1520–1522.
13. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *BioRxiv* 2020; 1–25
14. Pérez CA. Looking ahead: The risk of neurologic complications due to COVID-19. *Neurol Clin Pr* 2020; 10.1212/CPJ.0000000000000836.
15. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34: 10–15.
16. Bobker SM, Robbins MS. COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees. *Headache J Head Face Pain*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1111/head.13884
17. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1111/head.13856.
18. Belvis R. Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. *Headache* 2020; 1–5.
19. Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, et al. Headache is an important symptom in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *De Gruyter* 2020; 0: 2019–2021.
20. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020; 1002–1009.
21. Szperka CL, Ailani J, Barmherzig R, et al. Migraine Care in the Era of COVID-19: Clinical Pearls and Plea to Insurers. *Headache*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1111/head.13810.
22. Singh J, Ali A. Headache as the Presenting Symptom in 2 Patients with COVID-19 and a History of Migraine: 2 Case Reports. *Headache J Head Face Pain* 2020; 17–20.

23. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020; 1–3.
24. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 55–58.