

C.Z.U.:616.8-009:615.371:576.8-097.3COVID

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.09>

COMPLICAȚIILE NEUROLOGICE POST – VACCINARE COVID-19

¹Ina COJOCARU, cercet. șt., stagiar,¹Oxana GROSU, dr. în șt. med., cercet. șt.,¹Lilia ROTARU, dr. în șt. med., cercet. șt.,¹Galina CORCEA, dr. în șt., med., cercet. șt.,¹Stela ODOBESCU, dr. hab. șt. med., conf. cercet.,¹Ion MOLDOVANU, dr. hab. șt. med, prof. univ.¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”, Chișinău, Republica Moldovae-mail: ina.cojocar@yahoo.com

Rezumat.

În urma vaccinării populației împotriva infecției Covid-19 au fost raportate o multitudine de complicații neurologice, de la cele mai frecvent întâlnite până la cele mai rare. În articolul nostru prezentăm o analiză narativă a două baze de date: PubMed și Google Scholar pentru toate tipurile de studii publicate (rapoartele de caz, serii de cazuri, studiu transversal cu o revizuire a literaturii meta-analitice, revizuire sistematică, meta analiză, studiu retrospectiv, studiu de cohortă). Cefalee este una din cele mai mediatizate, debutate precoce complicație, poate fi de tip migrenos -51,1% și tip tensional-27,4%, debutând cel mai frecvent după administrarea vaccinului AstraZeneca, fiind urmată de vaccinul Sputnik V. Incidența AVC ischemice s-a înregistrat de la 0,29 până la 1,76mln de vaccinați pe când AVC hemoragice reprezintă 364,7 la 1mln de persoane, dezvoltându-se mai frecvent după vaccinele ARNm. Encefalomielita MOG, la fel s-a înregistrat postvaccinal, fiind manifestată prin neurită optică, cu debut după 10 zile de la 1doză administrate, mai susceptibilă fiind după vaccinul AstraZeneca. Encefalomielita diseminată acută (ADEM), a fost raportată după vaccinele Sinovac și AstraZeneca, manifestându-se prin tulburări senzorii, convulsii și deficite neurologice focale. SGB după vaccinarea COVID-19 se întâlnește de la 8,1 la 1.000.000 de vaccinați, mai frecvent întâlnit după vaccinele ARNm. Neurita optica survine după vaccinele inactivate, vaccinurile adenovirale cât și după vaccinurile bazate pe ARN mesager, pe când scleroza multiplă debutează după administrarea vaccinurilor Pfizer și AstraZeneca. Mielita transversă și paralizia Bell atestă o incidență mai crescută în cazul administrării vaccinei Moderna, pe când sinus tromboza și AIT se dezvoltă mai des după vaccinul Johnson - Johnson

Cuvintele cheie: cefalee, complicații neurologice, covid-19, sindromul Guillain-Barre, scleroză multiplă, migrenă, sinus tromboză, depresie.

Summary. Neurological complications post – COVID-19 vaccination.

Following vaccination of the population against Covid-19 infection, a multitude of neurological complications have been reported, from the most frequently encountered to the rarest. In our article we present a narrative analysis of two databases: PubMed and Google Scholar for all types of published studies (case reports, case series, cross-sectional study with a meta-analytic literature review, systematic review, meta-analysis, retrospective study, cohort study). Headache is one of the most publicized, early onset complications, it can be migraine type - 51.1% and tension type - 27.4%, most frequently starting after the administration of the AstraZeneca vaccine, followed by the Sputnik V vaccine. The incidence of ischemic stroke was recorded from 0.29 to 1.76 million vaccinees, while hemorrhagic stroke represents 364.7 per 1 million people, developing more frequently after mRNA vaccines. MOG encephalomyelitis was also recorded postvaccination, manifested by optic neuritis, with onset 10 days after the 1st dose administered, more susceptible being after the AstraZeneca vaccine. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) was reported after the SinoVac and AstraZeneca vaccines, manifesting as sensory disturbances, seizures, and focal neurological deficits. GBS after COVID-19 vaccination occurs in 8.1 per 1,000,000 vaccinations, more frequently after mRNA vaccines. Optic neuritis occurs after inactivated vaccines, adenoviral vaccines, and messenger RNA vaccines, while multiple sclerosis begins after the administration of Pfizer and AstraZeneca vaccines. Transverse myelitis and Bell's palsy are more common with the Moderna vaccine, while sinus thrombosis and TIA develop more often after the Johnson-Johnson vaccine.

Keywords: headache, neurological complications, covid-19, Guillain-Barre syndrome, multiple sclerosis, migraine, sinus thrombosis, depression.

Резюме. Неврологические осложнения после вакцинации COVID-19.

После вакцинации населения против инфекции Ковид -19 зарегистрировано множество неврологических осложнений, от самых частых до самых редких. В нашей статье мы представляем нарративный анализ двух баз данных: PubMed и Google Scholar для всех типов опубликованных исследований (отчеты о случаях, серии случаев, перекрестное исследование с метааналитическим обзором литературы, систематический обзор, метаанализ,

ретроспективное исследование, когортное исследование). Головная боль является одним из наиболее освещаемых ранних осложнений, она может быть мигренозного типа – 51,1% и типа напряжения – 27,4%, начинающаяся чаще всего после введения вакцины «АстраЗенека», за которой следует вакцина «Спутник V». ишемических инсультов зарегистрировано от 0,29 до 1,76 млн вакцинированных человек, тогда как геморрагические инсульты составляют от 364,7 до 1 млн человек, развиваясь чаще после мРНК-вакцин. После вакцинации также был зарегистрирован МОГ-энцефаломиелит, проявившийся невритом зрительного нерва, начавшийся через 10 дней после введения 1-й дозы и более восприимчивый после введения вакцины АстраЗенека. После введения вакцин SinoVac и AstraZeneca сообщалось об остром рассеянном энцефаломиелите (ОРЭМ), который проявлялся сенсорными нарушениями, судорогами и очаговыми неврологическими нарушениями. СГБ после вакцинации против COVID-19 встречается с частотой 8,1 на 1 000 000 прививок, чаще после мРНК-вакцин. Неврит зрительного нерва возникает после инактивированных вакцин, аденовирусных вакцин, а также после вакцин на основе информационной РНК, тогда как рассеянный склероз возникает после введения вакцин Pfizer и AstraZeneca. Поперечный миелит и паралич Белла чаще развиваются при введении вакцины Модерна, тогда как синусовый тромбоз и ТИА развиваются чаще после вакцины Джонсона-Джонсона.

Ключевые слова: головная боль, неврологические осложнения, covid-19, синдром Гийена-Барре, рассеянный склероз, мигрень, синус-тромбоз, депрессия.

Introducere.

Imunizarea rămâne a fi una din cele mai importante metode de prevenire a multor maladii, astfel Organizația Mondială a Sănătății (OMS) raportează salvarea de până la 2-3 milioane de vieți în fiecare an datorită programelor naționale de imunizare. Odată cu începutul pandemiei Covid-19 s-au elaborat o serie de investigații pentru depistarea secvenței genomice a virusului, cu dezvoltarea ulterioară de vectori virali cu deficit de replicare (de ex. ChAdOx1-S dezvoltat de Oxford/AstraZeneca, Jcovden Ad26. COV2.S dezvoltat de Janssen, Gam-COVID-Vac sau rAd26-rAd25 dezvoltat de Gamaleya și Ad5-nCoV dezvoltat de CanSino), virusi inactivați (de exemplu, CoronaVac dezvoltat de Sinovac) și vaccinuri noi pe bază de ARN mesager (ARNm) (de ex. BNT162b2 dezvoltat de Pfizer/BioNTech și mRNA-1273 dezvoltat de Moderna). Ținând cont de mortalitatea crescută și multiplele complicații apărute în timpul pandemiei Covid-19, atât la populația tânără (fără comorbidități), cât și la persoanele în vârstă care prezentau una sau mai multe comorbidități, îndeosebi hipertensiune arterială (HTA), diabet zaharat (DZ), AVC-ischemic sau hemoragic din antecedente, obezitatea, maladii autoimune concomitente a fost recomandată vaccinarea.

În cadrul articolului ne-am bazat pe cercetarea minuțioasă a complicațiilor neurologice post-vaccinare pe care le-am divizat în cele cu afectarea sistemului nervos central și cele cu afectare a sistemului nervos periferic. Partea bună a lucrurilor este că se prezintă complicații neurologice ușoare și tranzitorii până la 99% din cazuri. Dezvoltarea de vaccinuri sigure și eficiente împotriva bolii coronavirus 2019 (COVID-19) rămâne piatra de temelie a acestei pandemii [5] cu creșterea speranței de viață în întreaga lume, însă odată cu dezvoltarea acestora și-au făcut apariția și multitudinea de

complicații neurologice post-vaccinale de la cele mai simple până la cele mai grave.

Materiale și metode.

În articolul nostru am efectuat o căutare electronică prin intermediul a două baze de date: PubMed și Google Scholar pentru toate tipurile de studii (rapoartele de caz, serii de cazuri, studii transversale cu o revizuire a literaturii meta-analitice, revizuire sistematică, meta analiză, studiu retrospectiv, studiu de cohortă), în care se evidențiază varietatea complicațiilor neurologice după vaccinarea Covid-19.

Au fost incluse toate articolele publicate de la 1 ianuarie 2020 până la 1 ianuarie 2024. Cuvintele „cheie” de căutare au fost – „Cefalee și Covid”, „Sindromul Guillain-Barre și Covid post-vaccinare”, „Complicațiile neurologice și Covid post-vaccinare”, „Sinus Tromboza și Covid post-vaccinare”, „Migrena și Covid post-vaccinare”. Studiile care au fost în limba engleză.

Pe baza criteriilor noastre de căutare, am găsit articole din PubMed (n = 199) și Google Scholar (n = 255). Dintre acestea, autorii G.O. și C.I. au identificat 20 de articole drept duplicate. Am analizat, respectiv, 454 articole pentru titlu și rezumate și am revizuit articolele în extenso (full-text) conform obiectivului studiului nostru, după eliminarea a 404 de articole care nu aveau informații clinice și nu au îndeplinit obiectivul studiului nostru. Am inclus 30 de articole în cadrul studiului (figura 1).

Rezultate și discuții.

În cadrul articolului am inclus complicațiile neurologice post-vaccinale Covid-19 de la cele mai frecvente până la cele mai puțin frecvente: sinus tromboză (ST), accidente vasculare cerebrale ischemice (AVC ischemic) cât și hemoragice, cefaleea, encefalopatia, convulsiile, mielita transversală (MT), paralizii de nervi cranieni, nevrita

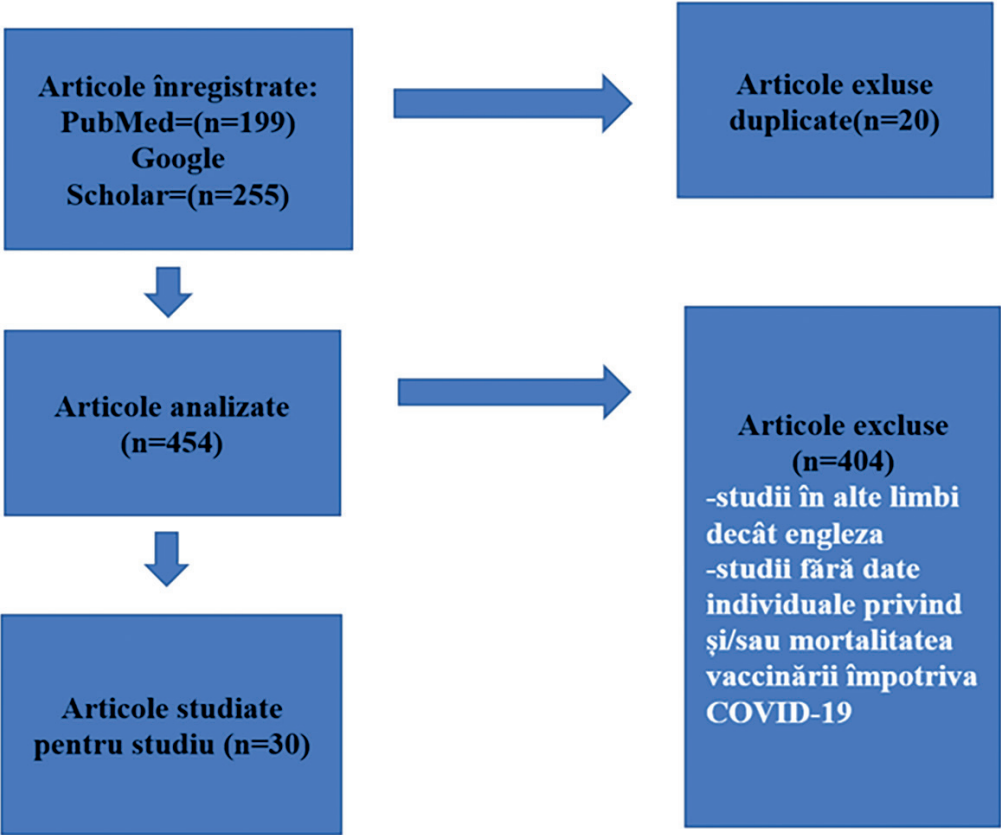


Figura 1. Algoritmul selectării studiilor.

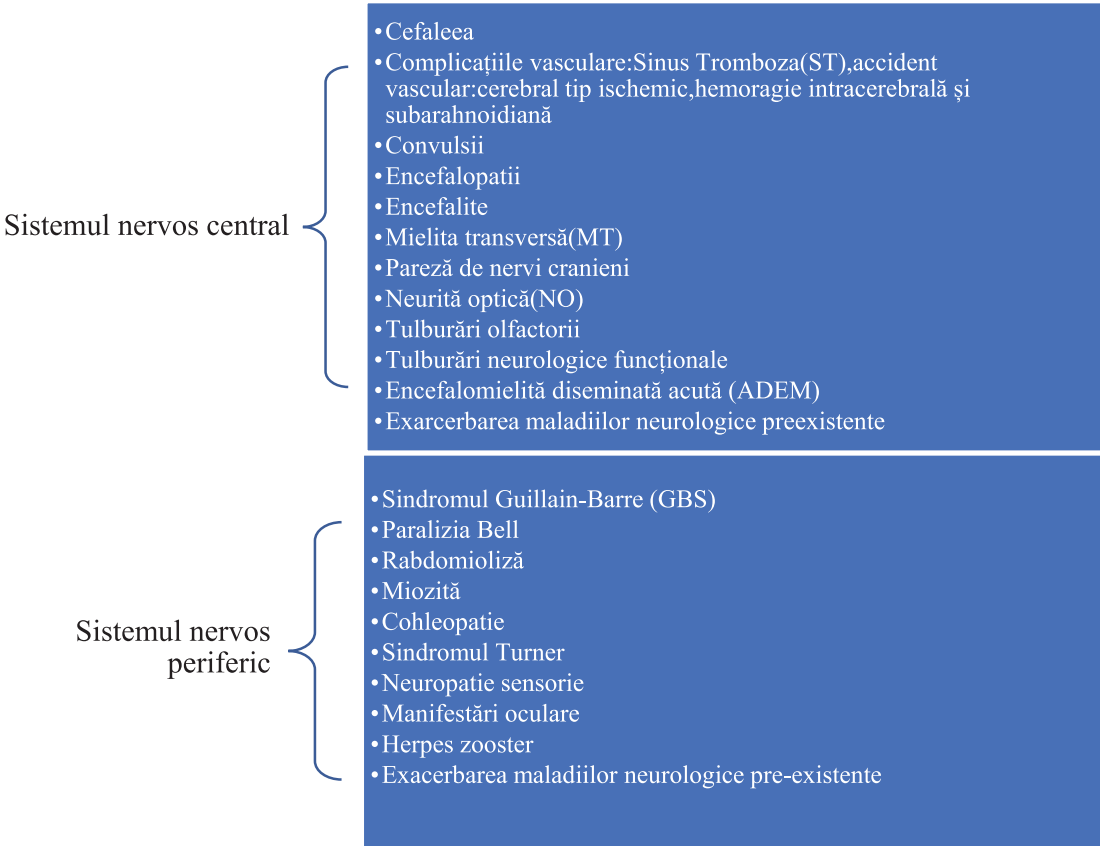


Figura 2.Complicațiile neurologice postvaccinare-Covid-19.

optică (NO), disfuncții olfactorii, encefalomielita acută diseminată (ADEM), sindrom Guillain-Barre (GBS), sindrom Miller Fischer, paralizia Bell, neuropatiile senzoriale, tulburările olfactorii, tulburările cognitive cât și tulburări neurologice funcționale [2]. Dintre reacțiile adverse post-vaccinale Covid-19, cea mai frecventă complicație precoce se atestă a fi cefaleea [6], care apare în primele ore după vaccinare, după prima doză de vaccinare, de obicei cu o localizare bifrontală sau temporală, de la intensitate moderată până la severă. În cazul complicațiilor tardive vorbim despre debutul tardiv al cefaleei post-vaccinale Covid-19, fiind necesară diagnosticarea precoce a complicațiilor neurologice severe, cum ar fi hemoragia subarahnoidiană sau intracerebrală și tromboza venoasă corticală, o complicație neurologică gravă care este din ce în ce mai frecvent mediatizată (figura 2).

Conform figurii 2 complicațiile neurologice post-vaccinale Covid-19, mai pot fi divizate în complicații cu implicarea sistemul nervos central (SNC) și cele cu implicarea a sistemul nervos periferic (SNP). Cu implicarea SNC fac parte cefaleea, encefalopatia, neurita optică, convulsii, encefalomielită diseminată acută (ADEM), pareza nervilor cranieni, mielita transversă, tulburări olfactorii și tulburări funcționale. Cu implicarea SNP fac parte sindromul Guillain-Barre (GBS), paralizia Bell, miozita, sindromul Turner, cohelepatiile, herpes zoster și neuropatiile senzorii.

În cadrul studiului nostru am divizat complicațiile neurologice post-vaccinale în complicații vasculare cerebrale din care fac parte sinus tromboza (ST) și accidentele vasculare cerebrale ischemice; în complicații ce imită un AVC și din acestea fac parte encefalopatia acută și encefalomielita diseminată acută. Ultimul grup se atribuie proceselor demielinizante sondate în urma vaccinării Covid-19: Sindromul Guillain-Barre, sdr. Miller-Fisher, mielita transversă, manifestările oculare, scleroza multiplă (SM) și altele [7].

Cefaleea – una din cele mai frecvent întâlnite complicații precoce, și cele mai mediatizate consecințe post-vaccinală Covid-19. Conform unui studiu 39,2% din pacienți au înregistrat cefaleea post-vaccinală: de tip migrenos în raport de 51,1% și a cefaleei de tip tensional 27,4%[1], fiind manifestată cu predilecție la pacienții cu anamnezic de cefalee anterioară vaccinării. Caracterul compresiv a fost cel mai frecvent înregistrat după administrarea vaccinului AstraZeneca, fiind urmat într-un raport mai mic de vaccinul Sputnik V, iar timpul mediu dintre vaccinare și apariția cefaleei fiind de $26,78 \pm 6,93$ ore. Cefaleea post-vaccinală se prezintă a fi de intensitate diferită, de la intensitate moderată până la intensitate severă, cu caracter pulsatil, localizare bilaterală, însoțită de

fonofobie, fotofobie, greață, anosmie și ageuzie [8]. La vârstnici se înregistrează o prevalență mai mică a cefaleei după I doză a vaccinului Pfizer. Cefaleea debutează mai frecvent la persoanele tinere și la femei de vârstă reproductivă, fiind localizată de obicei bilateral (50%), cu caracter compresiv (68-75%) și asociată cu greață, fonofobie și fotofobie [9]. Conform lui Jordi Gonz'alez-Menacho în cadrul unui studiu observațional compus din 177 pacienți ambulator consultați dintre care 120 de pacienți cu migrenă din antecedente, s-au înregistrat 8 pacienți cu migrenă episodică fără aură cu vârsta medie între 30-72 de ani și 2 pacienți cu migrena cronică [10]. Dintre aceștia 4 pacienți au raportat dureri de cap zilnice, la ceilalți 3 pacienți frecvența migrenei fiind de 25 de zile pe lună. Cefaleea post -vaccinală Covid-19 are o incidență foarte variabilă, în raport cu diferite tipuri de studii, de exemplu în studiile transversale se reliefează o incidență mai mare a cefaleei de la 28,9%-74,6%, pe când în cadrul studiilor retrospective se evidențiază o prevalență de 6,5-34%. Dacă comparăm cefaleea debutată de novo în contextul infecției Covid-19 [10], cefaleea se atestă a fi cu mult mai severă și pronunțată din primele zile de la apariția manifestărilor clinice, caracterul acesteia fiind pulsatil și tensional. Dacă vorbim de migrenă, conform mai multor studii vârsta medie la persoanele vaccinate Covid-19 care au suferit de migrenă episodică fără aură este cu predispunere mai mare la femei în raport cu bărbații, având o durată de până la 20 de zile pe lună.

Evenimentele vasculare cerebrale. Din procesele vasculare cerebrale care debutează după vaccinare se întâlnesc accidentele vasculare cerebrale ischemice, trombozele venoase cât și hemoragiile intracerebrale și subarahnoidale. Majoritatea proceselor vasculare cerebrale debutează după administrarea vaccinurilor adenovirale, fiind asociate cu trombocitopenie trombotică severă (TTS), care se manifestă de la 5 până la 30 zile după vaccinare [2].

Sinus tromboză. O altă complicație care e destul de mediatizată, și cea mai severă complicație este tromboza de vase intracerebrale (ST) [2]. Aceasta ar trebui de suspectat și de atenționat la pacienții ce prezintă o cefalee post-vaccinală severă și de durată, care nu răspunde la analgezice și care este asociată cu semne de focar sau convulsii. ST ar trebui asociată cu trombocitopenie trombotică severă post-vaccinală.

Conform unui studiu, tromboza sinuzală cerebrală extinsă în urma vaccinării cu sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV2) este foarte rară. Sa raportat cazul unui bărbat de 42 de ani care s-a prezentat cu o cefalee severă, cu administrare de analgezice timp de 9 zile, și cu debut la a 3-a doză de vaccin Pfizer fiind manifestată prin senzații de paretezii în regiunea gâtului, greață, vomă și diplopie [20].

Accidentul vascular cerebral tip ischemic

– survine datorită ocluziei arterelor cerebrale. Conform literaturii vaccinurile nu favorizează dezvoltarea AVC-urilor, dezvoltarea proceselor ischemice cerebrale întâlnindu-se doar la pacienții ce prezentau anterior factori de risc, cel mai frecvent fiind factorul cardiovascular asociat cu vârsta înaintată, hipertensiunea, hiperlipidemia, diabet zaharat, maladii cardiace, obezitatea, tabagismul și nu în ultimul rând fibrilația atrială. Timpul mediu de apariție a complicațiilor ischemice cerebrale este în mediu de 9 zile. Cel mai frecvent tip de AVC post vaccinare Covid-19 este cel cu afectare a circulației anterioare. AVC ischemice debutează cel mai frecvent după administrarea vaccinurilor Pfizer, AstraZeneca și vaccinul Johnson - Johnson [20].

Hemoragia intracerebrală.

Hemoragia intracerebrală apare, atât după infectarea Covid-19, cât și după vaccinarea Covid-19, mai frecvent la femeile de vârstă reproductivă, cu o incidență mai mare la populația din Asia, cele mai frecvente fiind după vaccinurile ARNm. Mortalitatea este una destul de înaltă, reprezentând 23% la persoanele peste 75 de ani în Franța [2].

Persoane cu sechele post - AVC hemoragic prezintă un risc cu mult mare de a dezvolta hemoragie intracerebrală repetată. Conform mai multor studii vaccina Moderna, în raport cu alte vaccine, înregistrează cele mai multe cazuri de a dezvolta hemoragie intracerebrală [2].

Encefalopatia acută: Dacă vorbim de encefalopatie acută, aceasta se manifestă clinic prin delir, tulburări de conștiință, tulburări de atenție cât și tulburări senzorii. Cele mai frecvente cazuri de encefalopatii se înregistrează în urma vaccinurilor ARNm, în special după administrarea vaccinului Moderna. Cu predispunere sunt afectați pacienții vârstnici, însă sunt cazuri înregistrate și la tineri, cu forme de encefalite sensibile la steroizi. Encefalomielita MOG, la fel s-a înregistrat postvaccinal, fiind manifestată prin neurită optică, cu debut după 10 zile la I doză administrată. Conform mai multor studii aceasta formă de encefalomielită este mai susceptibilă după vaccinul AstraZeneca [3]. Timpul mediu după administrarea I doze de vaccin AstraZeneca este de 13 zile cu afectare la nivelul măduvei spinării, trunchiului cerebral și a nervului optic. Maladia se manifesta prin tetrapareză, paraplegie, cu afectarea trunchiului cerebral, iar recuperarea completă sau parțială a fost obținută la majoritatea pacienților, însă simptomele reziduale au fost semnificative la unii. MOG-IgG a rămas detectabil în toate cazurile după 3 sau 6 luni [3].

Encefalomielita diseminată acută (ADEM).

O altă tulburare inflamatorie acută demielinizantă a SNC, asociată cu vaccinarea Covid-19 este encefalomielita diseminată acută (ADEM), care a fost raportată după vaccinele Sinovac și AstraZeneca, manifestându-se prin tulburări senzorii, convulsii și deficite neurologice focale. RMN cerebral evidențiază multiple leziuni hiperintense T2/FLAIR care implică regiunile periventriculare și juxtacorticale. Tratamentul este sub formă de steroizi intravenoși în doze mari și/sau imunoglobuline intravenos [2]. Mortalitatea la astfel de pacienți este redusă, fiind receptivi la tratament corespunzător. ADEM se înregistrează după administrarea vaccinurilor Pfizer, AstraZeneca, Sinovac și Moderna. În rândul celorlalte vaccine nu s-au înregistrat cazuri de ADEM. În cadrul mai multor studii observaționale, rapoarte de caz și serii de cazuri au fost raportate cazuri de ADEM, cu suficiente detalii pentru confirmarea diagnosticului clinic. Au fost incluși 54 de pacienți, dintre care 45 pacienți au dezvoltat ADEM după I doză de vaccin, iar 7 pacienți după cea de a 2 doză. Intervalul mediu de timp dintre vaccinare și simptomele neurologice a fost de 14 zile, care a variat de la 12 ore la 63 de zile. Dintre aceștia 12 pacienți au prezentat simptome de slăbiciune musculară, iar zece au prezentat tulburări de conștiință [2]. ADEM ar putea fi o potențială complicație a vaccinării împotriva COVID-19 pe baza dovezilor actuale, însă sunt necesare studii suplimentare. Cu toate acestea, această condiție rară nu ar trebui să declanșeze oprirea programelor de vaccinare în masă, deoarece singura modalitate de a eradică actuala pandemie de COVID-19 este de a extinde numărul persoanelor imunizate.

Sindromul Guillain-Barre. O asociere pozitivă și semnificativă a fost observată între administrarea vaccinului COVID-19 și riscul de dezvoltare a sindromului Guillain-Barre (SGB). Vaccinurile cu vectori virali sunt asociați cu 11,01 cazuri de GBS la 1 mln de doze de vaccin. Incidența GBS după prima doză a fost mai mare la 17,43 evenimente per milion, comparativ cu 1,47 cazuri per milion în a doua doză [14]. SGB cunoscut și sub denumirea de paralizie ascendentă Landry care reprezintă o afecțiune inflamatorie autoimună a sistemului nervos periferic, se manifestă prin slăbiciune musculară instalată rapid și pareza musculaturii membrelor inferioare, superioare, cu implicarea musculaturii respiratorii și a feței [4]. Manifestările neurologice pot debuta rapid, de la câteva zile până la câteva săptămâni fiind reprezentate prin paralizie ascendentă rapidă care asociază slăbiciune proximală a membrelor, tulburări de echilibru sau coordonare deficitară a mișcărilor în timpul mersului, parestezii distale la nivelul degetelor

membrelor superioare și a celor inferioare, durere accentuată prezentă la majoritatea pacienților cu SGB, hipo sau areflexia, paralizia nervilor cranieni III-VII, IX-XII cât și disfuncții vegetative reprezentate de: tulburări de ritm cardiac, hipertensiune sau hipotensiune posturală, hipersalivație, anhidroza sau hipersudorație, dereglări ale musculaturii sfincteriene urinare, și constipație. La nivel global, anual sunt diagnosticați cu această maladie până la 100,000 cazuri noi, fiind cea mai frecventă cauză de pareză flască instalată acut. Prevalența SGB după vaccinarea COVID-19 a fost stabilită la 8,1 la 1.000.000 de vaccinări. Vaccinurile vectoriale în raport cu cele ARN mesager (ARNm) au fost asociate cu un risc mai mare de a dezvolta SGB, 80% din pacienți prezentând manifestări clinice a SGB la 21 de zile postvaccinal după 1 doză de vaccin. Conform unui studiu s-au descris aproximativ 103 studii care descriu 175 de cazuri de GBS după vaccinarea COVID-19, 74 de cazuri din aceștia prezentând subtipul de poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie acută. Grupa de vârstă afectată fiind în medie de aproximativ $53,59 \pm 18,83$ ani [4]. Din literatură timpul mediu post-vaccinare de debut a SGB este de la 11 la 13 zile de la vaccinare. În raport cu alte vaccinuri se atestă un raport mai mare de PDIA în asociere cu vaccinul AstraZeneca [4][16].

Mielita transversă – este o maladie demielinizantă cu afectarea măduvei spinării. Post-vaccinal se întâlnește foarte rar, cu o incidență de la 1-4 cazuri la 1mln de populație. S-au înregistrat de asemenea un subtip a mielitei acute sub formă de mielită longitudinală care implică 3 sau mai multe segmente vertebrale [2]. Vârsta pacienților fiind de la 40 la 50 de ani, toți prezentând în antecedente maladii autoimune. Vârsta înaintată reprezintă un factor de risc, în special după a 2 a doză de vaccin, având un pronostic nefavorabil. În timpul studiului fazei III a vaccinului AstraZeneca, 2 pacienți au dezvoltat MT, în alte cazuri s-au înregistrat cazuri cu debut a manifestărilor clinice la 68 zile de la vaccinare, la pacienții care prezentau anterior alte maladii demielinizante [2]. În general, incidența MT după vaccinarea COVID-19 rămâne mai mare decât se aștepta la populația generală, iar diagnosticul și tratamentul prompt sunt necesare pentru a asigura rezultate eficiente. MT post vaccinare poate prezenta constatări la imagistică prin RMN nespecifice, iar clinicienii cu un indice ridicat de suspiciune ar trebui să ia în considerare valoarea imagisticii repetate pentru a ghida diagnosticul și tratamentul [17].

Manifestările oculare. Nevrita optică, uveita, herpes zoster oftalmic, neuroretinopatie maculară acută, edemul discului optic ca prezentare atipică a SGB, neuropatie optică ischemică anterioară

artritică, pareza de nerv abducens, pareza nervului oculomotor, sindromul Tolosa-Hunt-toate aceste manifestări oculare au fost înregistrate în diverse studii la pacienți după vaccinarea Covid-19, însă NO fiind cea mai frecvent întâlnită. NO survine după vaccinele inactivate, vaccinurile adenovirale cât și după vaccinurile bazate pe ARN mesager [18]. Intervalul mediu de apariție fiind de la 0-19 zile, iar majoritatea pacienților necesită un tratament complex cu plasmofereză [18].

Scleroza multiplă prezintă un risc major de a se dezvolta postvaccinal, afectând îndeosebi populația tânără, cu vârsta medie de 33,5 ani. Scleroza multiplă, atât postinfecțios, cât și postvaccinal afectează cu predilecție mai frecvent genul feminin, cu debutul simptomelor de la 6 la 9 zile de la vaccinare. Raportul debutului în SM diferă după 1 doză-0,65-2,1%, și după cea de a 2 doză de la 0,85-1,6% [2]. Conform unui studiu timpul de apariție a simptomelor specifice în scleroză multiplă după vaccinările COVID-19 a variat între una și două luni, cu debutul acestora după prima doză de vaccin [18]. Sunt necesare cercetări sistematice suplimentare pentru a clarifica un posibil subiacent asocierea dintre vaccinarea ARNm COVID-19 și debutul sclerozei multiple [17]. Conform unui studiu, pacienții cunoscuți cu scleroză multiplă anterioară, fiind pe tratament imunomodulator, reactivitatea pacientului la vaccinare Covid-19 este una pozitivă, pe când sistarea tratamentului imunomodulator atestă o reducere semnificativă a răspunsului imun post-vaccinal [21].

Tulburările funcționale.

Tulburările funcționale fac parte și ele din cadrul complicațiilor postvaccinale, fiind reprezentate prin tulburări cognitive și stări depresive [22].

Un număr tot mai mare de rapoarte indică faptul că simptomele funcționale pot debuta în urma vaccinării împotriva Covid-19, manifestându-se la unii pacienți prin tulburări funcționale de mișcare sau slăbiciune prelungită a membrelor și disfuncție senzorială, tabloul clinic fiind similar cu sindromul Guillain-Bare, ceea ce necesită o abordare mai amplă atât în diagnostic cât și inițierea unui tratament prompt [23]. Depresia postvaccinală Covid-19 apare cu predispunere la femei, înregistrând un risc de 3,6 ori mai mare comparativ cu bărbații, în special după administrarea 1 doze. Majoritatea pacienților fiind cu depresie anterioară [24]. Conform unui studiu [20], schizofrenia și tulburările bipolare au arătat o incidență cumulată mai mică în grupul vaccinat decât în grupul nevaccinat pe când depresia, anxietatea legată de stres și în contextul manifestărilor somatoforme au crescut considerabil după vaccinarea Covid-19.

Concluzii.

În cadrul studiului nostru am evidențiat complicații neurologice post-vaccinale Covid-19 de la cele mai frecvente, cu instalare precoce din primele orele după vaccinare până la cele mai puțin frecvente, cu un debut mai tardiv, însă de o importanță majoră. Cefalee este una din cele mai frecvente, mediatizate, debutate precoce complicație. Cefaleea post-vaccinală poate fi de tip migrenos -51,1% și tip tensional-27,4%[1]. Cefaleea a debutat cel mai frecvent după administrarea vaccinului AstraZeneca, fiind urmată de vaccinul Sputnik V. Cefaleea de intensitate severă, care nu cedează la analgezice, cu o durată îndelungată reprezintă un „semnal de alarmă” cu pericol de dezvoltare a celei mai severe complicații precum este sinus tromboza. Cunoașterea datelor reale despre complicațiile care apar după vaccinurile COVID 19 permite decizia informată a pacienților și evitarea miturilor și dezinformării.

Bibliografie.

1. S. Nasergivehchi, M. Togha, E. Jafari, M. Sheikhhvatan, and D. Shahamati, “Headache following vaccination against COVID-19 among healthcare workers with a history of COVID-19 infection: a cross-sectional study in Iran with a meta-analytic review of the literature,” *Head Face Med*, vol. 19, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/s13005-023-00363-4.
2. A. Chatterjee and A. Chakravarty, “Neurological Complications Following COVID-19 Vaccination,” Jan. 01, 2023, *Springer*. doi: 10.1007/s11910-022-01247-x.
3. S. Jarius, N. Bieber, J. Haas, and B. Wildemann, “MOG encephalomyelitis after vaccination against severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2): case report and comprehensive review of the literature,” *J Neurol*, 2022, doi: 10.1007/s00415-022-11194-9.
4. M. Yu, S. Nie, Y. Qiao, and Y. Ma, “Guillain-Barre syndrome following COVID-19 vaccines: A review of literature,” 2023, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2023.1078197.
5. M. Kakovan, S. Ghorbani Shirkouhi, M. Zarei, and S. Andalib, “Stroke Associated with COVID-19 Vaccines,” Jun. 01, 2022, *W.B. Saunders*. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106440.
6. M. Jameie *et al.*, “Characteristics of headaches attributed to SARS-CoV-2 vaccination and factors associated with its frequency and prolongation: a cross-sectional cohort study,” *Front Neurol*, vol. 14, 2023, doi: 10.3389/fneur.2023.1214501.
7. S. Eslait-Olaciregui, K. Llinás-Caballero, D. Patiño-Manjarrés, T. Urbina-Ariza, J. F. Cediell-Becerra, and C. A. Domínguez-Domínguez, “Serious neurological adverse events following immunization against SARS-CoV-2: a narrative review of the literature,” Jan. 01, 2023, *SAGE Publications Ltd.* doi: 10.1177/20420986231165674.
8. M. Castaldo *et al.*, “Headache onset after vaccination against SARS-CoV-2: a systematic literature review and meta-analysis,” Dec. 01, 2022, *BioMed Central Ltd.* doi: 10.1186/s10194-022-01400-4.
9. E. Caronna *et al.*, “Headache attributed to SARS-CoV-2 infection, vaccination and the impact on primary headache disorders of the COVID-19 pandemic: A comprehensive review,” Jan. 01, 2023, *SAGE Publications Ltd.* doi: 10.1177/03331024221131337.
10. J. González-Menacho, M. Villas-Roca, H. Castañé, J. Joven, J. Camps, and S. Iftimie, “Can COVID-19 vaccines relieve severe tension-type headache and migraine?,” *Med Hypotheses*, vol. 161, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.mehy.2022.110812.
11. A. Torrente *et al.*, “New-onset headache following COVID-19: An Italian multicentre case series,” *J Neurol Sci*, vol. 446, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.jns.2023.120591.
12. M. Elfil *et al.*, “Cerebral venous sinus thrombosis after COVID-19 vaccination: a case report and literature review,” *Oxf Med Case Reports*, vol. 2023, no. 1, pp. 30–37, Jan. 2023, doi: 10.1093/omcr/omac154.
13. L. M. Foo, W.-H. Wan Hitam, M. Ibrahim, and K. S. Sonny Teo, “Extensive Cerebral Venous Sinus Thrombosis Post COVID-19 Vaccination,” *Cureus*, Jan. 2023, doi: 10.7759/cureus.33637.
14. S. A. Meo, N. Shaikh, F. A. Abukhalaf, and A. S. Meo, “Exploring the adverse events of Oxford–AstraZeneca, Pfizer–BioNTech, Moderna, and Johnson and Johnson COVID-19 vaccination on Guillain–Barré Syndrome,” *Sci Rep*, vol. 14, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1038/s41598-024-66999-7.
15. P. Neophytou, A. Artemiadis, G. M. Hadjigeorgiou, and P. Zis, “Miller Fischer syndrome after COVID-19 infection and vaccine: a systematic review,” Oct. 01, 2023, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1007/s13760-023-02336-5.
16. D. Alijanzadeh *et al.*, “Clinical characteristics and prognosis of temporary miller fisher syndrome following COVID-19 vaccination: a systematic review of case studies,” *BMC Neurol*, vol. 23, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1186/s12883-023-03375-4.
17. T. L. Xiao, A. Zaharia, A. S. Al-Smadi, and C. J. Murphy, “Transverse myelitis following bivalent COVID-19 booster vaccine and quadrivalent seasonal influenza vaccine,” Aug. 01, 2023, *John Wiley and Sons Inc.* doi: 10.1111/cen3.12742.
18. I. Lotan, M. Lydston, M. Levy, B. Chwalisz, and M. J. Dinkin, “Neuro-Ophthalmological Complications of the COVID-19 Vaccines: A Systematic Review,” *Journal of Neuro-Ophthalmology*, vol. 42, no. 2, pp. 154–162, Jun. 2022, doi: 10.1097/WNO.0000000000001537.
19. M. Alluqmani, “New Onset Multiple Sclerosis Post-COVID-19 Vaccination and Correlation With Possible Predictors in a Case-Control Study,” *Cureus*, Mar. 2023, doi: 10.7759/cureus.36323.
20. K. Toljan, M. Amin, A. Kunchok, and D. Ontaneda, “New diagnosis of multiple sclerosis in the

- setting of mRNA COVID-19 vaccine exposure,” *J Neuroimmunol*, vol. 362, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.jneuroim.2021.577785.
21. E. C. Tallantyre *et al.*, “COVID-19 Vaccine Response in People with Multiple Sclerosis,” *Ann Neurol*, vol. 91, no. 1, pp. 89–100, Jan. 2022, doi: 10.1002/ana.26251.
 22. S. Zhao, S. Toniolo, A. Hampshire, and M. Husain, “Effects of COVID-19 on cognition and brain health,” Nov. 01, 2023, *Elsevier Ltd*. doi: 10.1016/j.tics.2023.08.008.
 23. A. De Souza, R. Jacques, and S. Mohan, “Vaccine-Induced Functional Neurological Disorders in the Covid-19 Era,” May 01, 2023, *Cambridge University Press*. doi: 10.1017/cjn.2022.48.
 24. B. Chaurasia, V. Chavda, B. Lu, K. Garg, and N. Montemurro, “Cognitive deficits and memory impairments after COVID-19 (Covishield) vaccination,” *Brain Behav Immun Health*, vol. 22, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.bbih.2022.100463.
 25. H. J. Kim, M. H. Kim, M. G. Choi, and E. M. Chun, “Psychiatric adverse events following COVID-19 vaccination: a population-based cohort study in Seoul, South Korea,” *Mol Psychiatry*, 2024, doi: 10.1038/s41380-024-02627-0.
 26. R. Hosseini and N. Askari, “A review of neurological side effects of COVID-19 vaccination,” Dec. 01, 2023, *BioMed Central Ltd*. doi: 10.1186/s40001-023-00992-0.
 27. K. Shahsavarinia *et al.*, “Bell’s Palsy and COVID-19 Vaccination: A Systematic Review,” *Med J Islam Repub Iran*, vol. 36, no. 1, 2022, doi: 10.47176/mjiri.36.85.
 28. A. Vogrig *et al.*, “Central nervous system immune-related disorders after SARS-CoV-2 vaccination: a multicenter study,” *Front Immunol*, vol. 15, 2024, doi: 10.3389/fimmu.2024.1344184.
 29. I. M. Dighriri *et al.*, “Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine (BNT162b2) Side Effects: A Systematic Review,” *Cureus*, Mar. 2022, doi: 10.7759/cureus.23526.
 30. C. M. Marra, C. Jose, T. Rudroo, and L. Chamard-Witkowski, “OPEN ACCESS EDITED AND REVIEWED BY Editorial: The NeuroCOVID-syndrome: cognitive and psychological profiles, physiopathology, and impact on neurologically vulnerable populations,” 2024, doi: 10.1001/jamaneurol.