

## Psychotic decompensation in the course of SARS-COV-2 infection - case report

Dekompensacja psychotyczna w przebiegu infekcji SARS-COV-2- opis przypadku

Aleksandra Metelska<sup>1</sup> BDEF, <https://orcid.org/0000-0002-3166-1296>,

Agnieszka Anna Permoda-Pachuta<sup>2</sup> BDEF, <https://orcid.org/0000-0003-3413-5723>,

<sup>1</sup>University Clinical Hospital No. 1, Lublin, Poland

<sup>2</sup>I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin, Poland

---

### Abstract

**Introduction:** SARS-CoV-2 is a single-stranded RNA virus belonging to the group of coronaviruses. Among patients infected with the COVID virus, neuropsychiatric symptoms are observed, such as dizziness and headaches, anxiety, depression, as well as delusions and hallucinations. Psychotic symptoms have been observed in patients infected with SARS-CoV-2 without a prior psychiatric history.

**Aim:** The purpose of this study was to present a case of a patient with neuropsychiatric symptoms, most likely caused by a past COVID infection, and to present possible pathophysiological mechanisms explaining neuropsychiatric symptoms in the course of SARS-CoV-2 infection.

**Material and methods:** Literature review was carried out using electronic databases: PubMed, Google Scholar, using the following keywords: SARS-COV-2, neuropsychiatric symptoms, reactive psychosis, cytokine storm, limiting the search scope to 2019-2023. Publications in English were used. The patient's medical records, results of laboratory and imaging tests and descriptions of psychological tests were used to describe the case.

**Case description:** A 27-year-old patient, not previously treated psychiatrically, with a recent COVID-19 infection, who developed acute, quickly passing psychotic symptoms in the form of persecutory delusions and visual and auditory hallucinations in a short period of time.

**Discussion:** The effect of the SARS-CoV-2 virus on the central nervous system is not fully understood - the literature presents several possible mechanisms underlying the neuropsychiatric manifestations of SARS-CoV-19 infection, which include viral infiltration into the central nervous system, dysregulation of the cytokine network and excitotoxicity and translocation of intestinal microbes.

**Keywords:** SARS-COV-2, neuropsychiatric symptoms, reactive psychosis, cytokine storm

### Streszczenie

**Wstęp:** SARS-CoV-2 to jednoniciowy wirus RNA należący do grupy koronawirusów. Wśród pacjentów zakażonych wirusem COVID obserwuje się objawy neuropsychiatryczne, takie jak zawroty i bóle głowy, lęk, depresja, a także urojenia i halucynacje. Objawy psychotyczne obserwowano u pacjentów zainfekowanych SARS-CoV-2 bez wcześniejszego wywiadu psychiatrycznego.

**Cel:** Celem niniejszego opracowania było zaprezentowanie przypadku pacjenta z objawami neuropsychiatrycznymi, których przyczyną najprawdopodobniej była przebyta infekcja COVID oraz przedstawienie możliwych mechanizmów patofizjologicznych wyjaśniających neuropsychiatryczne objawy w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2.

**Materiał i metody:** Dokonano przeglądu literatury przy użyciu elektronicznych baz danych: PubMed, Google Scholar, używając następujących słów kluczy: SARS-COV-2, neuropsychiatric symptoms, reactive psychosis, cytokine storm, ograniczając zakres wyszukiwań do lat 2019-2023. Wykorzystano publikacje w języku angielskim. Do opisu przypadku wykorzystano dokumentację medyczną pacjenta, wyniki badań laboratoryjnych, obrazowych oraz opisy badań psychologicznych.

**Opis przypadku:** Pacjent lat 27, dotychczas nieleczony psychiatrycznie z niedawno przebytą infekcją COVID-19, u którego w krótkim okresie rozwinęły się ostre, szybko przemijające objawy psychotyczne pod postacią urojeń prześladowczych oraz omamów wzrokowych i słuchowych.

**Dyskusja:** Wpływ wirusa SARS-CoV-2 na ośrodkowy układ nerwowy nie jest do końca wyjaśniony- literatura przedmiotu prezentuje kilka możliwych mechanizmów leżących u podstaw neuropsychiatrycznych manifestacji zakażenia SARS-CoV-19, do których należą infiltracja wirusowa do ośrodkowego układu nerwowego, rozregulowanie sieci cytokin i ekscytotoksyczność oraz translokacja drobnoustrojów jelitowych.

*Słowa kluczowe:* SARS-COV-2, neuropsychiatric symptoms, reactive psychosis, cytokine storm

## Introduction

The literature on the subject more and more often points out that COVID infection is not only associated with somatic symptoms, but can also cause a number of neuropsychiatric ailments. SARS-CoV-2 is a single-stranded RNA virus belonging to the group of coronaviruses. Genomic analyzes conducted in recent years have shown that this virus is structurally and biologically similar to other coronaviruses, including MERS and SARS [1], but its effect on the central nervous system is still not fully understood. In the literature on the subject, evidence for the neurotropism of coronaviruses can be found [2,3]. Their presence has been demonstrated in the central nervous system and in the cerebrospinal fluid [4]. To understand the mechanism of SARS-COV-2 infection, it may be important to refer to the biology of other coronaviruses, as most of them have a similar infection pathway [5].

During the first wave of infections in China, a retrospective study analyzed 214 patients from three different hospitals with a molecular diagnosis of COVID-19. It was found that 36,4% of patients developed neuropsychiatric symptoms which were then divided into 3 subgroups: central symptoms, of which dizziness and headaches were the most common; peripheral symptoms, dominated by taste and smell disorders and muscle pain; and psychiatric symptoms - primarily anxiety, depression and delirium [6,7].

What is more, in 2021, after analyzing 236,379 cases with a confirmed diagnosis of COVID-19, it was found that in 33.62% of patients, during the 6-month observation period, an additional psychiatric or neurological diagnosis was made - from anxiety to psychotic episodes, which required the implementation of psychiatric treatment [8].

## Aim

The aim of the article is to present a clinical case of a 27-year-old patient, previously untreated psychiatrically, with a recent COVID-19 infection, who developed acute, transient psychotic disorders in a short time. We also present possible pathomechanisms of neuropsychiatric symptoms as a result of COVID-19 infection.

## Material and methods

Literature review was carried out using electronic databases: PubMed, Google Scholar, using the following keywords: SARS-COV-2, neuropsychiatric symptoms, reactive psychosis, limiting the search scope to 2019-2023. Publications in English were used. The patient's medical records, results of laboratory and imaging tests and descriptions of psychological tests were used to describe the case.

## A case report

Patient, 27 years old, single, childless. Secondary education, working professionally. Psychiatric history, both on the part of the patient and the family, was negative. Somaticly burdened with hypertension. Interview towards psychoactive substances negative. The patient also denied head injuries with loss of consciousness and epilepsy.

Initially, the patient showed symptoms of upper respiratory tract infection - during a visit to the family doctor, increased body temperature, rhinitis, reddening of the palatine arches, enlargement of the tonsils and sore throat were found. An antigen test for COVID-19 was recommended, but the patient did not perform it. About 2 weeks later, on March 15, 2023, due to a significant deterioration of the patient's somatic condition, hospitalization was necessary at the Department of Internal Medicine in Lublin. Laboratory tests revealed elevated inflammation markers (CRP 127 mg/l) and electrolyte disturbances (Na 128.3 mmol/l; K 2.7 mmol/l). The PA/AP X-ray of the chest revealed an area of extracardiac parenchymal densities in the left lung - patient was diagnosed with pneumonia. An antigen test for SARS-CoV-2 was also performed, the result of which was negative. Antibiotic therapy (clarithromycin and ceftriaxone) was initiated, and intravenous fluid infusion was started to obtain the water and electrolyte balance. The next day, due to the deterioration of his mental state and significant psychomotor agitation, the patient was transferred to the Department of Psychiatry to stabilize his mental state.

On admission, the patient uttered numerous delusional and persecutory messages; he was suspicious

and distrustful of those around him. He believed that he was being recorded, and thanks to these recordings he would gain worldwide fame. He periodically reported experiencing auditory hallucinations. Confirmed the presence of suicidal thoughts, no tendency to implement - on the MINI scale 3 points, low risk of suicide. On the day of admission, the patient showed aggressive behavior towards the staff, threw objects in the treatment room, and disorganized the staff's work. He refused to take medications. Due to the existing threat to his own life and that of other patients, the patient required the use of direct coercion in the form of four-limb immobilization with safety belts and forced administration of drugs.

Laboratory tests on admission to the Department of Psychiatry showed deviations from the norm such as elevated inflammatory markers (CRP 52.8 mg/l) and elevated liver parameters (ALT 105.3 IU/l; AST 143.3 IU/l). In morphology, the WBC level was 8.23 K/uL, with a predominance of neutrophils (73.50%) and an increase in the percentage of monocytes (10.60%). The level of vitamin D3 was significantly reduced (9.7 ng/ml).

The CT scan of the head showed no pathological focal changes in the structures of the brain; the ventricular system was not dilated, the cortical grooves on the vault of the brain were preserved. No abnormalities in the neurological examination.

An EEG was performed and showed a spatially differentiated baseline activity composed of a 9-10 Hz alpha rhythm with an amplitude of up to 20  $\mu$ V over the posterior region of the brain, and low-voltage beta activity recorded mainly in the anterior leads. Low-voltage recording, within normal limits.

The patient was also examined in terms of cognitive functioning using the WAIS-R(PL) Scale. He scored IQ-90 on the verbal scale, IQ = 58 on the non-verbal scale and 72 on the full scale. The general intellectual level of the patient was on the verge of mild intellectual disability, and the disproportion between the result of the verbal and non-verbal scale indicated the effective impact of education, with a reduced scope of the area of functions dependent on biological factors.

Olanzapine 10 mg/day and diazepam 10 mg/day were included in the treatment, initially in the intramuscular form, and after stabilization of the mental state in the oral form. Antibiotic therapy recommended in the Department of Internal Medicine was continued. Within 3 days, a significant improvement in mental state was obtained. The patient denied the occurrence of auditory hallucinations, he did not utter delusional content; in behavior he became calm, adjusted, the mood was evened out.

On the day of discharge - April 12, 2023 - the patient was fully auto- and allopsychically oriented, in an even mood and psychomotor drive. The affect was

modulating properly. He did not express delusional content spontaneously, he denied hallucinations, and his behavior did not indicate experiencing them. He negated the presence of suicidal thoughts and tendencies (in the MINI scale - 0 points). Sleep and appetite normal.

Due to the short course of psychotic disorders, reactive psychosis in the course of COVID was considered a potential cause of mental decompensation. The antigen test for the SARS-CoV-2 virus performed on admission was negative. The level of IgG antibodies against SARS-CoV-2 determined in the patient was 1852.5 BAU/ml. The patient has never been vaccinated against the COVID virus. It was therefore concluded that the SARS-CoV-2 virus is the most likely etiological factor of the above-mentioned mental disorders.

## Discussion

The literature on the subject presents several possible mechanisms underlying the neuropsychiatric manifestations of SARS-CoV-19 infection.

### *Virus infiltration into the central nervous system*

The first concept assumes the possibility of direct infiltration of the virus into the central nervous system, which can occur via two routes: via retrograde axonal transport through peripheral nerves or via the blood [9]. SARS-CoV-2 probably enters the central nervous system by penetrating the mucous membrane of the olfactory epithelium and migrating from the cribriform plate along the olfactory tract. Similar transport mechanisms could potentially involve all sensory nerves, depending on the site of entry. Therefore, the sensory branches of the trigeminal nerve and the vagus nerve may also mediate viral invasion to the brainstem nuclei and then to the brain and cerebellum [3].

SARS-CoV-2 can also reach brain tissue through structures around the third and fourth ventricles of the brain that are responsible for monitoring blood and CSF contents via fenestrated capillaries that lack the connecting proteins present in the blood-brain barrier [10].

At the same time, COVID viruses spread to the CNS hematogenously as a result of translocation of infected white blood cells, crossing the blood-brain barrier, or through direct infection of microvascular endothelial cells [11]. In the CNS, infected monocytes can cause neuritis, followed by neuropsychiatric symptoms, exacerbated by cytokines and activated microglia [12]. In the literature on the subject, there are reports that leukocytes in the CNS may remain permanently infected with the SARS-CoV-2 virus; on this basis, it is suspected that neuropsychiatric symptoms may manifest even after the end of the acute phase of the disease [13].

Fusion of the COVID virus with the cell surface of the central nervous system is provided by the membrane-bound angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptor, which is detected, among others, in the endothelium of brain capillaries, glial cells and neurons [14]. Within a few days after infection, coronaviruses spread widely within the CNS and can be detected in the brain even after the acute symptoms of the disease have subsided [3,15].

It is believed that symptoms such as tastelessness, nausea and vomiting may be related to viral invasion of the brainstem and periventricular organs, while other short-term and long-term neuropsychiatric symptoms are rather associated with neuritis and damage caused by hypoxia [10].

#### *Cytokine network dysregulation, reactive gliosis and excitotoxicity*

Another mechanism explaining the pathophysiology of neuropsychiatric symptoms in SARS-CoV-2 infection is associated with a strong immune dysregulation of the body, typical for this virus, including an increased level of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ , as well as leukocytosis or lymphopenia and an increase in inflammatory markers - CRP protein, D-dimers and ferritin [16], which contributes to the excitotoxic damage of the CNS [16] bones. The term "excitotoxicity" refers to the toxic effect of activating factors, including pro-inflammatory cytokines, on neurons of the central nervous system [17]. The excitotoxicity phenomenon can be initiated by numerous viral and bacterial pathogens, including SARS-CoV-2. Even in the absence of direct infiltration of SARS-CoV-2 into the central nervous system, peripheral cytokines can induce neuropsychiatric symptoms by enhancing neuroinflammatory reactions or by impairing the integrity of the blood-brain barrier. This enables peripheral immune cells to migrate to the CNS, causing neurotransmission disorders [18].

As mentioned, the virus uses the ACE2 receptor as its entry points into host cells. The SARS-CoV-2 protease has been shown to cleave a key modulator of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B), leading to endothelial cell death, disruption of the blood-brain barrier, and neuritis [19]. Researchers have also shown that this virus, after infiltration into the CNS, can infect astrocytes, causing neuropathological changes [20]. Astrocytes may, therefore, play an important role in the neuropathology of COVID-19, mediating the spread of the virus in the central nervous system, immune responses and neuronal function [21]. Astrocytes participate in synaptic regulation, including the synthesis of glutamate and GABA, and participate in synaptic plasticity [22]. The excitatory amino acid transporter-2 is responsible for a significant proportion of glutamate reuptake and its expression is

regulated by NF- $\kappa$ B. Glutamate is initially converted to glutamine by the enzyme glutamine synthetase, which is then released into the extracellular space where it can be re-captured and used to produce glutamate. This cycle plays an important role in maintaining excitatory neurotransmission [23]. Astrocytes can also release glutamate through the cystine/glutamate antiporter. Cystine uptake by this antiporter is important for glutathione production as well as neuroprotection under conditions of oxidative stress [24].

It is believed that cytokines, after crossing the blood-brain barrier, activate microglia and astrocytes, leading to further secretion of inflammatory mediators within the CNS: glutamate, interleukins, complement proteins, TNF- $\alpha$  or quinolinic acid [25]. NF- $\kappa$ B is activated and the activity of the excitatory amino acid transporter-2 is reduced, followed by a decrease in the reuptake of glutamate from the extracellular space [26]. High levels of glutamate or other excitotoxic molecules keep the calcium channel open longer. Excess calcium activates nitric oxide synthase, which, in turn, leads to overproduction of nitric oxide. Nitric oxide combined with free oxygen radicals creates a destructive molecule that damages the mitochondria - the main source of energy for the neuron [27]. In addition, it has been shown that the altered function of the cystine/glutamate antiporter leads to excessive activation of extrasynaptic NMDA receptors and ischemic damage. Although reactive astrogliosis is considered to be a defense mechanism that increases neuroprotection and isolates damage, under conditions of inflammation it contributes to neurodegenerative processes and the formation of neuropsychiatric disorders [28-30].

The literature provides evidence that microglia initiate the process of reactive astrogliosis through the NF- $\kappa$ B signaling pathway, and that it may directly contribute to the development of neuropsychiatric symptoms in COVID [31]. It is believed that the hyperactivation of P2X7 receptors by ATP from damaged cells may contribute to the release of glutamate and the formation of free oxygen radicals, causing neuropsychiatric symptoms [32]. ATP may also act as a damage-associated molecular template that activates NF- $\kappa$ B in microglia, increasing levels of pro-inflammatory cytokines. The release of cytokines in microglia activates indoleamine 2,3-dioxygenase, which metabolizes tryptophan to kynurenine, thus reducing its availability for serotonin synthesis. Activated microglia then convert kynurenine to quinolinic acid, an NMDA receptor agonist [33]. High levels of quinolinic acid cause an increase in glutamate levels and an increase in the number of NMDA receptors. Excessive activation of these receptors raises the concentration of intracellular calcium, increasing the production of reactive oxygen and nitrogen species. These processes also affect the activity

of sodium and potassium membrane ion pumps, leading to the loss of ion homeostasis and neuronal degeneration [34]. These changes are believed to induce memory and neuroplasticity disorders and induce psychotic symptoms [10]. The increased inflammatory response in the central nervous system may also explain the symptoms of confusion often occurring in the course of SARS-CoV-2 infection [35].

It is worth emphasizing that inflammation with a significant increase in the level of cytokines may contribute to disorders in the field of neurotransmission, as it interferes with both the synthesis and release or reuptake of neurotransmitters, including dopamine, which may lead to the development of complex psychotic disorders [36].

Excessive stimulation of peripheral and central mast cells may also contribute to the development of psychosis in the course of SARS-CoV-2 [37]. Mast cell activation can cause neuritis and neurodegeneration, thereby exacerbating neuropsychiatric symptoms [38].

#### *Translocation of intestinal microbes*

Due to the fact that the ACE2 receptor is present within the intestinal epithelial cells, it is believed that COVID-19 may cause changes in the composition of the intestinal microflora, and thus induce neuropsychiatric symptoms via the brain-gut axis [39]. It has been proven that the SARS-CoV-2 virus is excreted in the faeces of infected people for at least five weeks after infection, and up to 40% of COVID-19 patients experience gastrointestinal complaints in the course of infection [40].

#### **Discussion**

According to the literature on the subject, COVID-19 may be associated with the development of neuropsychiatric symptoms in patients not previously treated psychiatrically. The above article aims to draw the attention of clinicians to the possible psychiatric manifestations of SARS-CoV-2 infection. The long-term effects of these symptoms remain unknown. Early diagnosis, prompt treatment and long-term follow-up are warranted to ensure better and more efficient patient care.

#### **Wstęp**

Literatura przedmiotu coraz częściej zwraca uwagę, że infekcja COVID wiąże się nie tylko z objawami somatycznymi, ale także może powodować szereg dolegliwości neuropsychiatrycznych. SARS-CoV-2 jest to jednociowy wirus RNA, należący do grupy koronawirusów. Przeprowadzone w ostatnich latach analizy genomowe wykazały, że wirus ten jest podobny zarówno strukturalnie, jak i biologicznie do innych koronawirusów, między innymi MERS i SARS (1), jednakże w dalszym ciągu jego wpływ na ośrodkowy układ nerwowy nie jest do końca wyjaśniony. W literaturze przedmiotu można odnaleźć dowody na neurotropizm koronawirusów (2), (3). Wykazano ich obecność w ośrodkowym układzie nerwowym oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym (4). Aby zrozumieć mechanizm zakażenia SARS-COV-2, może być istotne odwołanie się do biologii innych koronawirusów, gdyż większość z nich ma podobny szlak infekcji (5).

Podczas pierwszej fali infekcji w Chinach w badaniu retrospektywnym przeanalizowano 214 pacjentów z trzech różnych szpitali z molekularną diagnozą COVID-19. Ustalono, że z łącznie 36,4% pacjentów rozwinęło objawy neuropsychiatryczne, które następnie podzielono na 3 podgrupy: objawy ośrodkowe, z których najczęściej występowały zawroty i bóle głowy, objawy obwodowe,

wśród których dominowały zaburzenia smaku, węchu i bóle mięśniowe oraz objawy psychiatryczne- przede wszystkim lęk, depresja i delirium (6), (7).

Z kolei w 2021 roku, po przeanalizowaniu 236 379 przypadków z potwierdzonym rozpoznaniem COVID-19, stwierdzono, że u 33,62% pacjentów w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji postawiono dodatkowo diagnozę psychiatryczną lub neurologiczną- od lęku po epizody psychotyczne, co wiązało się z koniecznością wdrożenia leczenia psychiatrycznego (8).

#### **Cel**

Celem artykułu jest przedstawienie przypadku klinicznego 27-letniego pacjenta, dotychczas nieleczzonego psychiatrycznie, z niedawno przeżytą infekcją COVID-19, u którego w krótkim czasie rozwinęły się ostre, przemijające zaburzenia psychotyczne. Prezentujemy także możliwe patomechanizmy objawów neuropsychiatrycznych w następstwie zakażenia COVID-19.

#### **Materiał i metody**

Dokonano przeglądu literatury przy użyciu elektronicznych baz danych: PubMed, Google Scholar, używając następujących słów kluczowych: SARS-COV-2, neuropsychiatric symptoms, reactive psychosis, ograniczając zakres wyszukiwań do lat 2019-2023.

Wykorzystano publikacje w języku angielskim. Do opisu przypadku wykorzystano dokumentację medyczną pacjenta, wyniki badań laboratoryjnych, obrazowych oraz opisy badań psychologicznych.

### Opis przypadku

Pacjent lat 27, kawaler, bezdzietny. Wykształcenie średnie, pracuje zawodowo. Wywiad psychiatryczny zarówno ze strony pacjenta, jak i rodziny ujemny. Obciążony somatycznie nadciśnieniem tętniczym. Wywiad w kierunku substancji psychoaktywnych ujemny. Pacjent negował także urazy głowy z utratą przytomności oraz padaczkę.

Początkowo pacjent przejawiał objawy infekcji górnych dróg oddechowych- podczas wizyty u lekarza rodzinnego stwierdzono podwyższoną temperaturę ciała, nieżyt nosa, zaczerwienienie łuków podniebiennych, powiększenie migdałków podniebiennych oraz ból gardła. Zalecono wykonanie testu antygenowego w kierunku COVID-19, jednakże pacjent nie wykonał go. Około 2 tygodnie później, 15.03.2023r, z powodu znacznego pogorszenia stanu somatycznego pacjenta konieczna była hospitalizacji w Oddziale Chorób Wewnętrznych w Lublinie. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono wówczas podwyższone wykładniki stanu zapalnego (CRP 127 mg/l) i zaburzenia elektrolitowe (Na 128,3 mmol/l; K 2,7 mmol/l). W badaniu RTG PA/AP klatki piersiowej zaobserwowano obszar zagęszczeń miąższowych zasercowo w płucu lewym- rozpoznano zapalenie płuc. Wykonano także test antygenowy w kierunku SARS-CoV-2, którego wynik był negatywny. Rozpoczęto antybiotykoterapię (klarytromycyna oraz ceftriakson), a także włączono dożylną infuzję płynów w celu wyrównania gospodarki wodno-elektrolitowej. Następnego dnia, z powodu pogorszenia stanu psychicznego i znacznego pobudzenia psychoruchowego, pacjent został przeniesiony do Kliniki Psychiatrii celem stabilizacji stanu psychicznego.

Przy przyjęciu pacjent wypowiadał liczne treści urojeniowe o charakterze ksobnym i prześladowczym; był podejrzliwy i nieufny w stosunku do otoczenia. Uważał, że jest nagrywany, a dzięki tym nagraniom zyska światową sławę. Okresowo relacjonował doświadczanie omamów słuchowych. Potwierdzał obecność myśli samobójczych bez tendencji do ich realizacji- w skali MINI 3 pkt, niskie ryzyko samobójstwa. W dniu przyjęcia pacjent przejawiał zachowania agresywne w stosunku do personelu, rzucał przedmiotami w pokoju zabiegowym, dezorganizował pracę personelu. Odmawiał przyjmowania leków. Z uwagi na zaistniałe zagrożenie życia własnego oraz innych pacjentów pacjent wymagał zastosowania przymusu bezpośredniego w postaci unieruchomienia czterokończynowego za pomocą pasów bezpieczeństwa

oraz przymusowego podania leków.

W badaniach laboratoryjnych przy przyjęciu do Kliniki Psychiatrii z odchyłen od normy stwierdzono podwyższone wykładniki stanu zapalnego (CRP 52,8 mg/l) oraz podwyższone parametry wątrobowe (ALT 105,3 IU/l; AST 143,3 IU/l). W morfologii poziom WBC wynosił 8.23 K/uL, z przewagą procentową neutrofilii (73,50%) i wzrostem odsetka monocytów (10,60%). Poziom witaminy D3 był znacznie obniżony (9,7 ng/ml).

W wykonanym badaniu TK głowy nie uwidoczono patologicznych zmian ogniskowych w strukturach mózgowia; układ komorowy był nieposzerzony, zachowane rowki korowe na sklepiści mózgu. W badaniu neurologicznym bez odchyłen od normy.

Wykonano badanie EEG, które wykazało czynność podstawową zróżnicowaną przestrzennie, utworzoną z rytmu alfa 9-10 Hz o amplitudzie do 20 uV nad tylnym obszarem mózgu, i z niskonapięciowej czynności beta-rejestrowanej głównie w odprowadzeniach przednich. Zapis niskonapięciowy, mieszczący się w granicach normy.

Pacjenta zbadano także pod kątem funkcjonowania poznawczego z wykorzystaniem Skali WAIS-R(PL). Pacjent uzyskał w skali słownej IQ- 90, w skali bezsłownej IQ=58 i w skali pełnej 72. Ogólny poziom intelektualny pacjenta plasował się na granicy niepełnosprawności intelektualnej w stopniu lekkim, a dysproporcja między wynikiem skali słownej i bezsłownej wskazywała na efektywne oddziaływanie kształcenia, przy jednoczesnym obniżonym zakresie obszaru funkcji zależnych od czynników biologicznych.

Do leczenia włączono olanzapinę 10 mg/d oraz diazepam 10 mg/d początkowo w formie domięśniowej, a po ustabilizowaniu stanu psychicznego w formie doustnej. Kontynuowano antybiotykoterapię zaleconą w Oddziale Chorób Wewnętrznych. W ciągu 3 dni uzyskano znaczną poprawę stanu psychicznego. Pacjent negował występowanie omamów słuchowych, nie wypowiadał treści urojeniowych; w zachowaniu stał się spokojny, dostosowany, nastrój uległ wyrównaniu.

W dniu wypisu- 12.04.2023 r.- pacjent był w pełni zorientowany auto- i allopsychicznie, w wyrównanym nastroju i napędzie psychomotorycznym. Afekt modulował prawidłowo. Treści urojeniowych spontanicznie nie wypowiadał, omamom przeczył, a jego zachowanie nie wskazywało na ich przeżywanie. Negował występowanie myśli i tendencji suicydalnych (w skali MINI – 0pkt). Sen i apetyt w normie.

Z uwagi na krótki i gwałtowny przebieg zaburzeń psychotycznych za potencjalną przyczynę dekompensacji psychicznej uznano psychozę reaktywną w przebiegu COVID. Wykonany przy przyjęciu test antygenowy w kierunku wirusa SARS-CoV-2 był ujemny. Oznaczony u pacjenta poziom przeciwciał IgG przeciwko SARS-CoV-2

wynosił 1852,5 BAU/ml. Pacjent nigdy nie był szczepiony przeciwko wirusowi COVID. Uznano zatem, że najbardziej prawdopodobnym czynnikiem etiologicznym wyżej wymienionych zaburzeń psychicznych jest wirus SARS-CoV-2.

## Dyskusja

Literatura przedmiotu prezentuje kilka możliwych mechanizmów leżących u podstaw neuropsychiatrycznych manifestacji zakażenia SARS-CoV-19.

### *Infiltracja wirusa do OUN*

Pierwsza koncepcja zakłada możliwość bezpośredniej infiltracji wirusa do ośrodkowego układu nerwowego, która może zachodzić za pośrednictwem dwóch dróg: poprzez wsteczny transport aksonalny nerwami obwodowymi lub poprzez krew (9). Prawdopodobnie SARS-CoV-2 przedostaje się do ośrodkowego układu nerwowego, wnikając przez błonę śluzową nabłonka węchowego i migrując z blaszki sitowej wzdłuż przewodu węchowego. Podobne mechanizmy transportu mogą potencjalnie obejmować wszystkie nerwy czuciowe, w zależności od miejsca wejścia. W związku z tym gałęzie czuciowe nerwu trójdzielnego i nerwu błędnego mogą również pośredniczyć w inwazji wirusowej do jąder pnia mózgu, a następnie do mózgu oraz mózdzku (3).

SARS-CoV-2 może także dotrzeć do tkanki mózgowej przez struktury wokół trzeciej i czwartej komory mózgu, które są odpowiedzialne za monitorowanie zawartości krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego za pośrednictwem fenestrowanych naczyń włosowatych, które pozbawione są białek łączących obecnych w barierze krew-mózg (10).

Jednocześnie wirusy COVID rozprzestrzeniają się do OUN hematogenicznie na skutek translokacji zakażonych krwinek białych, przekraczających barierę krew-mózg lub poprzez bezpośrednią infekcję komórek mikronaczyniowych śródbłonka (11). W OUN zakażone monocyty mogą powodować zapalenie nerwów, a w dalszej kolejności objawy neuropsychiatryczne, nasilane przez cytokiny i aktywowany mikroglej (12). W literaturze przedmiotu można znaleźć doniesienia, iż leukocyty w OUN mogą pozostać trwale zakażone wirusem SARS-CoV-2; na tej podstawie podejrzewa się, że objawy neuropsychiatryczne mogą manifestować się nawet po ustaniu ostrej fazy choroby (13).

Fuzję wirusa COVID z powierzchnią komórek centralnego układu nerwowego zapewnia związany z błoną receptor enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2), który jest wykrywany m.in. w śródbłonku naczyń włosowatych mózgu, komórkach glejowych i neuronach (14). W ciągu kilku dni po zakażeniu koronawirusy rozprzestrzeniają się szeroko w obrębie OUN i mogą być wykrywane w mózgu także w czasie po ustąpieniu

ostrych objawów choroby (3), (15).

Uważa się, że objawy takie jak brak smaku, nudności czy wymioty mogą być związane z inwazją wirusa do pnia mózgu i narządów okołokomorowych, zaś inne krótkotrwałe i długotrwałe objawy neuropsychiatryczne są raczej powiązane z zapaleniem nerwów i uszkodzeniami spowodowanymi niedotlenieniem (10).

### *Rozregulowanie sieci cytokin, reaktywna glejoza i ekscytotoksyczność*

Kolejny mechanizm wyjaśniający patofizjologię neuropsychiatrycznych objawów w infekcji SARS-CoV-2 jest związany z typową dla tego wirusa silną dysregulacją immunologiczną organizmu, m.in. z podwyższonym poziomem cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, TNF- $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , a także leukocytozą lub limfopenią oraz wzrostem wskaźników stanu zapalnego- białka CRP, D-dimerów i ferrytyny (16), co przyczynia się do uszkodzenia OUN na drodze ekscytotoksyczności. Termin „ekscytotoksyczność” odnosi się do toksycznego wpływu czynników aktywujących, między innymi cytokin prozapalnych, na neurony ośrodkowego układu nerwowego (17). Zjawisko ekscytotoksyczności może być inicjowane przez liczne patogeny wirusowe i bakteryjne, także SARS-CoV-2. Nawet przy braku bezpośredniej infiltracji SARS-CoV-2 do ośrodkowego układu nerwowego, cytokiny obwodowe mogą wywołać objawy neuropsychiatryczne poprzez nasilenie reakcji neurozapalnych lub poprzez upośledzenie integralności bariery krew-mózg. Umożliwia to tym samym migrację obwodowych komórek odpornościowych do OUN, powodując w dalszej kolejności zaburzenia neuroprzebiegu (18).

Jak wspomniano, jako punkt wejścia do komórek gospodarza wirus wykorzystuje receptor ACE2. Wykazano, iż proteaza SARS-CoV-2 rozszczepia kluczowy modulator czynnika jądrowego kappa B (NF- $\kappa$ B), prowadząc do śmierci komórek śródbłonka, przerwania bariery krew-mózg i zapalenia nerwów (19). Badacze wykazali także, że wirus ten po infiltracji do OUN może infekować astrocyty, wywołując zmiany neuropatologiczne (20). Astrocyty mogą zatem odgrywać istotną rolę w neuropatologii COVID-19, pośrednicząc w rozprzestrzenianiu się wirusa w ośrodkowym układzie nerwowym, odpowiedziach immunologicznych i funkcjonowaniu neuronów (21). Astrocyty uczestniczą w regulacji synaptycznej, między innymi w syntezie glutamianu i GABA oraz biorą udział w plastyczności synaptycznej (22). Pobudzający transporter aminokwasów-2 odpowiada za znaczną część wychwytu zwrotnego glutamianu, a jego ekspresja jest regulowana przez NF- $\kappa$ B. Glutamian jest początkowo przekształcany w glutaminę przez enzym syntetazę glutaminową, która następnie jest

uwalniana do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, skąd może zostać ponownie wychwycona i wykorzystana do wytworzenia glutaminianu. Cykl ten odgrywa ważną rolę w utrzymaniu neuroprzebieżności pobudzającego (23). Astrocyty mogą również uwalniać glutaminian poprzez antyporter cystyna/glutaminian. Wychwyt cystyny przez ten antyporter jest istotny z punktu widzenia produkcji glutationu, a także neuroprotekcji w warunkach stresu oksydacyjnego (24).

Uważa się, że cytokiny po przekroczeniu bariery krew-mózg aktywują mikroglej i astrocyty, prowadząc do dalszego wydzielania kolejnych mediatorów zapalnych w obrębie OUN: glutaminianu, interleukin, białek dopełniacza, TNF- $\alpha$  czy kwasu chinolinowego (25). Dochodzi do aktywacji NF- $\kappa$ B i obniżenia aktywności pobudzającego transportera aminokwasów-2, a następnie zmniejszenia wychwytu zwrotnego glutaminianu z przestrzeni zewnątrzkomórkowej (26). Wysoki poziom glutaminianu czy innych cząsteczek ekscytotoksycznych sprawia, że kanał wapniowy jest dłużej otwarty. Nadmiar wapnia aktywuje syntazę tlenku azotu, co w rezultacie prowadzi do nadprodukcji tlenku azotu. Tlenek azotu w połączeniu z wolnymi rodnikami tlenowymi tworzy destrukcyjną cząsteczkę uszkadzającą mitochondria – główne źródło energii dla neuronu (27). Ponadto wykazano, że zmieniona funkcja antyportera cystyna/glutaminian prowadzi do nadmiernej aktywacji postsynaptycznych receptorów NMDA i uszkodzeń niedokrwiennych. Mimo że reaktywna astroglejoza jest uważana za mechanizm obronny, zwiększający neuroprotekcję i izolowanie uszkodzeń, to w warunkach stanu zapalnego przyczynia się do procesów neurodegeneracyjnych i powstawania zaburzeń neuropsychiatrycznych (28), (29), (30).

Literatura przedmiotu dostarcza dowodów na to, że mikroglej inicjuje proces reaktywnej astroglizy poprzez szlak sygnałowy NF- $\kappa$ B, a także, że może bezpośrednio przyczyniać się do rozwoju objawów neuropsychiatrycznych w COVID (31). Uważa się, że hiperaktywacja receptorów P2X7 przez ATP pochodzący z uszkodzonych komórek może przyczyniać się do uwalniania glutaminianu i tworzenia wolnych rodników tlenowych, wywołując objawy neuropsychiatryczne (32). ATP może także działać jako wzorzec molekularny związany z uszkodzeniem, który aktywuje NF- $\kappa$ B w mikrogleju, zwiększając poziom cytokin prozapalnych. Uwalnianie cytokin w mikrogleju aktywuje 2,3-dioksygenazę indoloaminową, która metabolizuje tryptofan do kinureniny, zmniejszając tym samym jego dostępność do syntezy serotoniny. Aktywowany mikroglej następnie przekształca kinureninę w kwas chinolinowy – agonistę receptora NMDA (33). Wysoki poziom kwasu chinolinowego powoduje wzrost poziomu

glutaminianu i zwiększenie ilości receptorów NMDA. Nadmierna aktywacja tych receptorów podnosi stężenie wewnątrzkomórkowego wapnia, nasilając produkcję reaktywnych form tlenu i azotu. Procesy te wpływają także na aktywność sodowych i potasowych błonowych pomp jonowych, prowadząc do utraty homeostazy jonowej i degeneracji neuronów (34). Uważa się, że zmiany te indukują zaburzenia pamięci i neuroplastyczności oraz wywołują objawy psychotyczne (10). Nasiloną odpowiedzią zapalna w ośrodkowym układzie nerwowym może także tłumaczyć objawy splątania często występujące w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 (35).

Wartym podkreślenia jest fakt, że stan zapalny przebiegający z istotnym wzrostem poziomu cytokin, może przyczyniać się do zaburzeń w zakresie neuroprzebieżności, gdyż zaburza zarówno syntezę, jak i uwalnianie czy wychwyt zwrotny neuroprzebieżników, między innymi dopaminy, co może prowadzić do rozwoju złożonych zaburzeń psychotycznych (36).

Prawdopodobnie do rozwoju psychozy w przebiegu SARS-CoV-2 może przyczyniać się również nadmierna stymulacja obwodowych oraz centralnych komórek tłuszczowych (37). Aktywacja komórek tłuszczowych może powodować zapalenie nerwów i neurodegenerację, tym samym nasilając objawy neuropsychiatryczne (38).

#### *Translokacja drobnoustrojów jelitowych*

Z uwagi na fakt, iż w obrębie komórek nabłonka jelitowego jest obecny receptor ACE2, uważa się, że COVID-19 może powodować zmiany w składzie mikroflory jelitowej, a tym samym wywoływać objawy neuropsychiatryczne za pośrednictwem osi mózgowo-jelitowej (39). Dowiedziono, że wirus SARS-CoV-2 jest wydalany z kałem zainfekowanych osób przez przynajmniej pięć tygodni po zakażeniu, a nawet 40% pacjentów z COVID-19 przejawia dolegliwości żołądkowo-jelitowe w przebiegu infekcji (40).

#### **Podsumowanie**

Jak podaje literatura przedmiotu, COVID-19 może wiązać się z rozwojem objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów dotychczas nieleczonych psychiatrycznie. Powyższy artykuł ma na celu zwrócenie uwagi klinicystów na możliwe manifestacje psychiatryczne infekcji SARS-CoV-2. Długoterminowe skutki tych objawów pozostają nieznane. Wczesne rozpoznanie, szybkie leczenie i długoterminowa obserwacja są uzasadnione, aby zapewnić lepszą i wydajniejszą opiekę nad pacjentem.

#### **Conflict of interest**

The authors have declared no conflict of interest.



## References

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, i in. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;
- Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Hashikawa T. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. *Virus Res*. 2012;163(2):628–35.
- Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. czerwiec 2020;92(6):552–5.
- Desforgues M, Favreau DJ, Brison É, Desjardins J, Meessen-Pinard M, Jacomy H, i in. Human Coronaviruses Respiratory Pathogens Revisited as Infectious Neuroinvasive, Neurotropic, and Neurovirulent Agents. W: *Neuroviral infections*. CRC press; 2013. s. 93–121.
- Hulswit RJG, De Haan CAM, Bosch BJ. Coronavirus spike protein and tropism changes. *Adv Virus Res*. 2016;96:29–57.
- Chacko M, Job A, Caston F, George P, Yacoub A, Cáceda R. COVID-19-Induced Psychosis and Suicidal Behavior: Case Report. *SN Compr Clin Med*. 1 listopad 2020;2(11):2391–5.
- Bakre S, Chugh K, Oke O, Kablinger A. COVID-19 Induced Brief Psychotic Disorder: A Case Report and Review of Literature. Tamam L, redaktor. *Case Rep Psychiatry*. 5 styczeń 2022;2022:9405630.
- Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 1 maj 2021;8(5):416–27.
- Desforgues M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, i in. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2020;12(1).
- Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 Affects the Brain. *JAMA Psychiatry*. 1 czerwiec 2021;78(6):682–3.
- Raony Í, de Figueiredo CS, Pandolfo P, Giestal-de-Araujo E, Oliveira-Silva Bomfim P, Savino W. Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. *Front Immunol*. 27 maj 2020;11:1170.
- Wohleb ES, McKim DB, Sheridan JF, Godbout JP. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front Neurosci*. 2015;8:447.
- Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 1 lipiec 2020;87:34–9.
- 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*. 1 kwiecień 2020;11(7):995–8.
- Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforgues M, Talbot PJ. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *Diamond MS, redaktor. J Virol*. wrzesień 2018;92(17):e00404-18.
- Lim ST, Janaway B, Costello H, Trip A, Price G. Persistent psychotic symptoms following COVID-19 infection. *BJPsych Open*. 2020/07/22 wyd. 2020;6(5):e105.
- Olmos G, Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators Inflamm*. 2014;2014.
- Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev*. 1 styczeń 2018;98(1):477–504.
- Wenzel J, Lampe J, Müller-Fielitz H, Schuster R, Zille M, Müller K, i in. The SARS-CoV-2 main protease Mpro causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. *Nat Neurosci*. 1 listopad 2021;24(11):1522–33.
- Crunfli F, Carregari VC, Veras FP, Vendramini PH, Valença AGF, Antunes ASLM, i in. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. *MedRxiv*. 2021;2020.10.09.20207464.
- Tavčar P, Potokar M, Kolenc M, Korva M, Avšič-Županc T, Zorec R, i in. Neurotropic viruses, astrocytes, and COVID-19. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:123.
- Schousboe A. Metabolic signaling in the brain and the role of astrocytes in control of glutamate and GABA neurotransmission. *Neurosci Lett*. 2019;689:11–3.
- Tani H, Dulla CG, Farzampour Z, Taylor-Weiner A, Huguenard JR, Reimer RJ. A local glutamate-glutamine cycle sustains synaptic excitatory transmitter release. *Neuron*. 2014;81(4):888–900.
- Mohamed MS, Johansson A, Jonsson J, Schiöth HB. Dissecting the Molecular Mechanisms Surrounding Post-COVID-19 Syndrome and Neurological Features. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2022;23(8). Dostępne na: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/8/4275>
- Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, i in. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. styczeń 2017;541(7638):481–7.
- Saggu R, Schumacher T, Gerich F, Rakers C, Tai K, Delekatte A, i in. Astroglial NF-κB contributes to white matter damage and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia. *Acta Neuropathol Commun*. 2016;4(1):1–10.
- Plotkina ZS. Kluczowa rola ekscytotoksyczności w zaburzeniach ASD – dr Russell Blaylock.
- Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, i in. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38.
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, i in. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021;397(10270):220–32.
- Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, i in. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2022;74(7):1191–8.
- Villarreal A, Vidos C, Monteverde Busso M, Cieri MB, Ramos AJ. Pathological neuroinflammatory conversion of reactive astrocytes is induced by microglia and involves chromatin remodeling. *Front Pharmacol*. 2021;12:689346.
- Ribeiro DE, Oliveira-Giacomelli Á, Glaser T, Arnaud-Sampaio VF, Andrejew R, Dieckmann L, i in. Hyperactivation of P2X7 receptors as a culprit of COVID-19 neuropathology. *Mol Psychiatry*. 2021;26(4):1044–59.
- Roman M, Irwin MR. Novel neuroimmunologic therapeutics in depression: a clinical perspective on what we know so far. *Brain Behav Immun*. 2020;83:7–21.
- Olloquequi J, Cornejo-Córdova E, Verdaguer E, Soriano FX, Binignat O, Auladell C, i in. Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: Therapeutic implications. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2018;32(3):265–75.
- Hernández EM, Fargas RV. Mecanismos fisiopatogénicos de afectación neurológica. *Man COVID-19 Para El Neurólogo Gen*. 2020;
- van Vuren EJ, Steyn SF, Brink CB, Möller M, Viljoen FP, Harvey BH. The neuropsychiatric manifestations of COVID-19: Interactions with psychiatric illness and pharmacological treatment. *Biomed Pharmacother*. 2021;135:111200.
- Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, Thangavel R, Khan A, i in. COVID-19, mast cells, cytokine

- storm, psychological stress, and neuroinflammation. *The Neuroscientist*. 2020;26(5-6):402-14.
38. Jones MK, Nair A, Gupta M. Mast cells in neurodegenerative disease. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:171.
39. Li N, Ma WT, Pang M, Fan QL, Hua JL. The commensal microbiota and viral infection: a comprehensive review. *Front Immunol*. 2019;10:1551.
40. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, i in. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41.

### **Corresponding author**

Aleksandra Metelska  
e-mail: metelskaaleksandra@gmail.com  
University Clinical Hospital No.1 , Lublin, Poland

Otrzymano: 24.07.2023

Zrecenzowano: 03.09.2023

Przyjęto do publikacji: 20.12.2023