

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

عنوان:

عوارض نورولوژیک بیماری کرونا ویروس ها (COVID 19)

ارائه دهنده

دکتر مهرداد مزده

متخصص بیماری های مغز و اعصاب

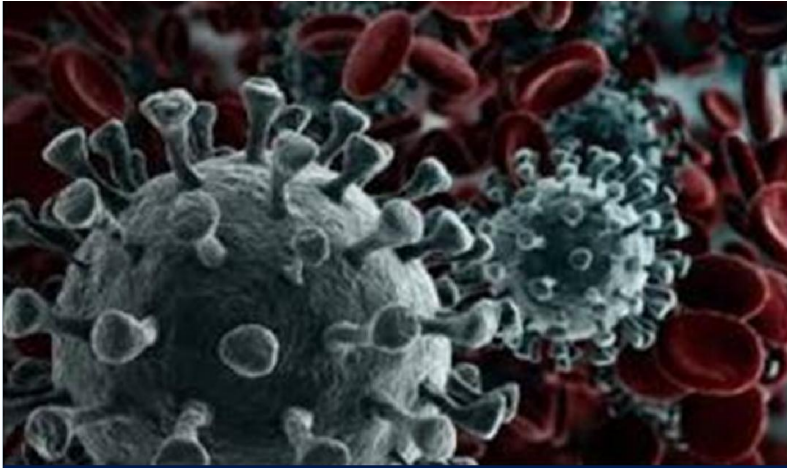
استاد دانشگاه علوم پزشکی همدان

پاییز ۱۴۰۰



مقدمه:

ویروس کرونا جدید COVID-19 از ۲۰۱۹ میلادی در شهر ووهان چین و در ماه مارس ۲۰۲۰ به صورت پاندمی ظاهر شد علائمی مانند سرفه- تنگی نفس- تب دارد و منجر به نارسایی در اندام‌های مختلف از جمله دستگاه تنفس و گوارش و کلیه و سیستم عصبی مرکزی می‌شود.



مکانیسم و راههای احتمالی ابتلا به سیستم عصبی

مرکزی

۱- از طریق گیرنده ACE II در سیستم عصبی مرکزی

این گیرنده در بافت‌های مختلف بیان می‌شود و شدت آلودگی به این ویروس ارتباط مستقیمی با میزان گیرنده در بافت‌ها دارد.

۲- ویروس می‌تواند مستقیماً از طریق مسیر عصبی و مسیر گردش خون مغز وارد شود.

۳- اثرات تهاجمی عصبی و نوروتروفیک کرونا ویروس‌ها به سایتوکین‌های التهابی سیستم گردش خون محیطی به دلیل طوفان سیتوکین و تولید سیتوکین توسط میکروگلیا و آستروسیت نسبت داد.

۴- مسیرهای عصبی (track)ها برای ورود ویروس‌ها به CNS دروازه هستند. با آلوده کردن پایانه -
های اعصاب حسی یا حرکتی با انتقال عصبی رو به جلو یا رو به عقب از طریق پروتئین‌های حرکتی
خود را به سیستم عصبی مرکزی می‌رسانند راه حس بویایی از جمله راه‌های پرخطر ورود کرونا
ویروس به CNS است آناتومی منحصر به فرد اعصاب بویایی و بولب بویایی در حفره بینی و لوب
F مغز این مسیر را به کانال بین اپی تلیوم بینی و CNS تبدیل کرده است.

- ابتلای سلول‌های عصبی در مدالا و مرکز قلب و ریه منجر به نارسایی حاد تنفسی بیماران مبتلا به کرونا می‌شود.
- درگیری ساقه مغز پس از ابتلا به کرونا، نشانگر انتقال ویروس به CNS از مجاری تنفسی است که توسط اعصاب واگ به هسته آمبیگوس و منزوی (سولیتاری) منتقل می‌شود. (درگیری این ناحیه از مغز بیانگر نقش اختلال مراکز کنترل تنفسی و قلبی در سندروم حاد تنفسی ناشی از کروناست)
- در رشته‌های عصبی، میلین سد فیزیکی است و مانع عبور ویروس از بافت اطراف به اکسون می‌شود اعصاب سوماتیک میلینه و اتونومیک دمیینه هستند لذا اعصاب اتونوم راهی برای انتقال ویروس به CNS می‌شود.

هسته آمبیگوس و منزوی به همراه بخش حرکتی هسته پشته عصب واگ مراکز گانگلیون و واگ در مدالا تشکیل می دهند. لذا ویروس های موجود در ریه ها و مجاری تنفسی تحتانی می توانند از طریق عصب واگ به هسته منزوی و از طریق گانگلیون واگ یا مستقیماً به هسته آمبیگوس منتقل می شوند.

اعصاب ۵ و ۷ مغزی مسیرهایی برای انتقال ویروس به سیستم عصب مرکزی هستند یا دمان باشد انتقال از طریق اعصاب سمپاتیک دیرتر از واگ رخ می دهد.

در CNS دو سلول اصلی گلیال (آستروسیت‌ها و میکروگلیال‌ها) نقش سیستم ایمنی را در مغز ایفا می‌کنند. آستروسیت‌ها ۲۵٪ حجم مغز را دارند توانایی کرونا و ویروس‌ها در آلوده ساختن ماکروفاژها و میکروگلیال و آستروسیت در سیستم عصبی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است لذا سلول‌های گلیال را که فعال کرده و فعال‌سازی مکرر میکروگلیال‌ها شروع‌کننده فرآیند التهاب است و چون آستروسیت به بینی از بردن گلوتامات اضافی کمک می‌کند مقادیر زیاد این ماده تحریکی منجر به التهاب عصبی می‌شود

از طرفی میتوکندری‌ها به استرس اکسیداتیو حساس بوده و $\uparrow$ التهاب در مغز منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و آسیب میتوکندری تخریب سلولی و آپوپتوز می‌شوند و تخریب BBB و فاکتورهای التهابی بیشتری وارد سیستم عصبی می‌شود.

پس عفونت سیستمیک منجر به فعال شدن میکروگلیا شده که منجر به التهاب مغز می‌شود یعنی سایتوکین‌های التهابی محیطی وارد مغز و منجر به رهاسازی سایتوکینهای میکروگلیایی در سیستم عصبی می‌شوند.



عوارض نورولوژیک کرونا

مننګوانسفالیت:

(۱) ویروس از طریق بولب بویایی به مغز حمله می کند (به علت آنوسمی در ابتلا کرونا)

(۲) از طریق هماتوژنز

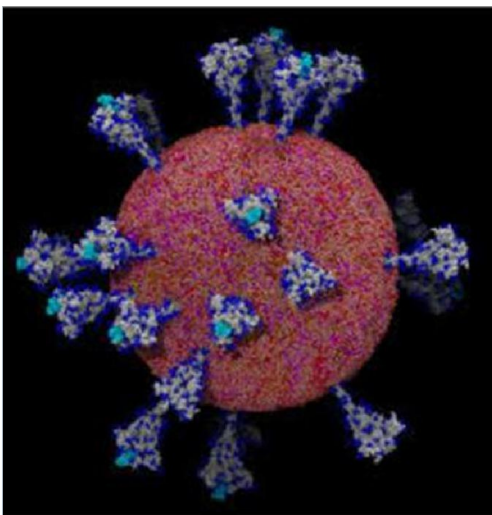
ویروس کرونا در مغز و CSF افرادی که تشنج کرده اند و انسفالومیلیت یا انسفالیت پیدا کرده اند یافت شده است. عمدتاً در مردان رخ می دهد و فاصله شروع علائم تا بستری در بیمارستان نزدیک به ۹ روز است شایعترین علامت تب ، سرفه ، آنوسمی ، Ageusia (اختلال حس چشایی) است و کنفوزیون ، رژیمیتی گردن پرتکرارترین علائم در بیماران بوده است.

آنالیز پارامترهای خونی ، $\uparrow$ CRP ، $\uparrow$ دی دایمر ، LDH بوده است. $\uparrow$ Prot در CSF ، $\uparrow$ لنفوسیت

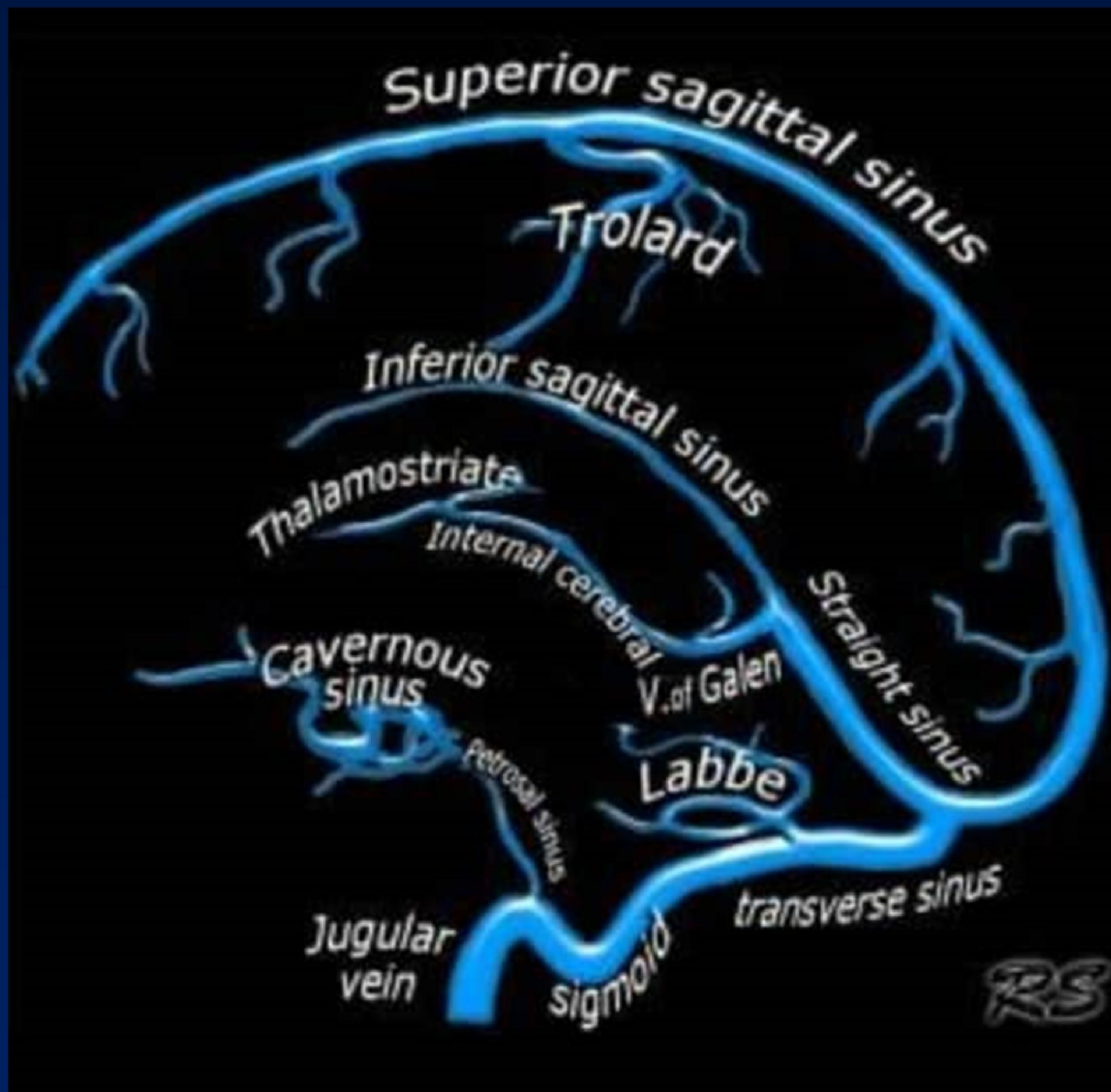
یافته های غیرطبیعی نوار مغزی: focal epileptiform discharges و generalized slowing

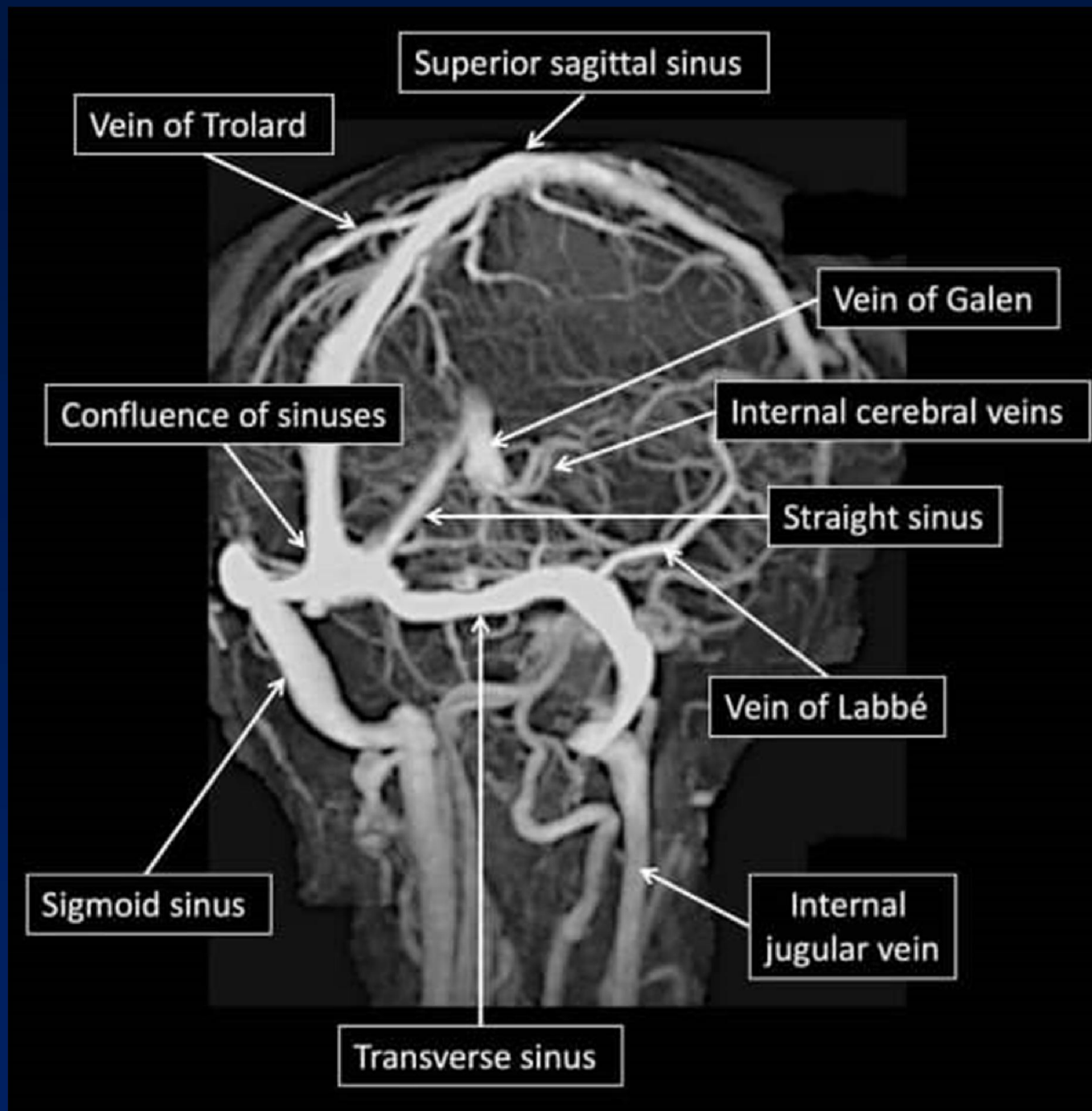
میزان مرگ و میر: زیر ۲۰٪ بوده است.

درمان: آزیتروماسین / فاویپیراویر / رمدسیویر / هیدروکسی کلروکین



وقوع CVST و ITP در کرونا





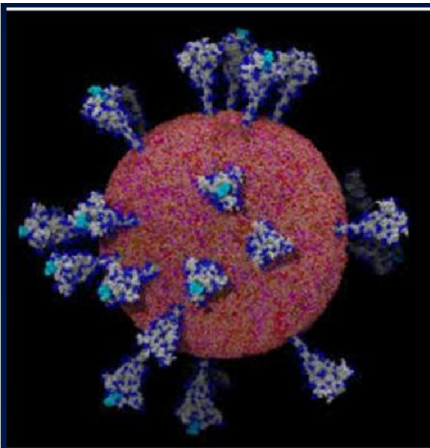
- این بیماران با علائم دیس پنه ، تب ، سرفه خشک و سردرد مراجعه و شواهد آزمایشگاهی و تصویربرداری ctscan ریه مطرح کننده کووید است و سپس ناگهانی دچار سردرد تشدید یافته و تاری دید و افت هوشیاری شده و در MRI و MRV مطرح کننده ترومبوز سینوسی وریدی است. عارضه نادر اما تهدید کننده حیات است.

در یک مقاله وقوع همزمان IIP با CVST متعاقب کرونا ریپورت شده است پاتوفیزیولوژی احتمالی:

۱- کرونا منجر به ITP و وقوع IIP ریسک بروز CVST را ↑ می دهد.

۲- ITP به واسطه ایجاد آنتی بادی علیه پلاکت ساخته و یا بطور مستقل دو عارضه احتمالی کرونا هستند.

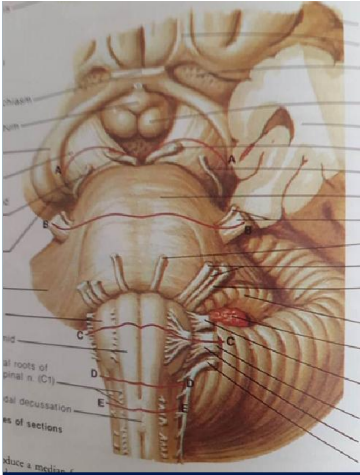
درمان: هپارین و سپس آنتی کوآگولان خوراکی مناسب



تشنج در کرونا

- تیپ تشنج در این بیماران از نوع new onset seizure یا تشدید seizure که قبلاً کنترل شده یا حتی تشنج اپی لپتیکوس گزارش شده است $\downarrow \text{Ca}$ به عنوان بیشترین ریسک فاکتور برای تشنج در این بیماران بوده است و در بیماران با $\downarrow \text{O}_2$ ، نارسایی مولتی ارگان نارسایی حاد کلیه، اختلال متابولیک و الکترولیت محتمل تر است. در نوار مغزی: امواج θ ژنرانیزه و در MRI از التهاب فوکال درلوب‌های فرونتال و تمپورال دیده شده است.

درمان: چون seizure ثانویه بوده و اولیه نیست لذا اصلاح اسیدوز، نارسایی کلیوی و بهبود علائم سیستمیک منجر به عدم تکرار آن می‌شود.



اختلال حس بویایی ، چشایی و سردرد

بیشتر از ۸۰٪ بیماران اختلال بویایی دارند.

بیشتر از ۵۰٪ بیماران اختلال حس چشایی دارند.

اختلالات ۵ روز تا ۵ ماه می‌تواند طول بکشد و نکته اصلی برگشت‌پذیر بودن آن است ولی ممکن است طول بکشد. فرمهای اختلال بویایی آنوسمی، پاروسمی (خطا در بویایی)، فانتوسمی (توهم بویایی) است. آنوسمی از همه شایع‌تر است.

درمان: رعایت بهداشت دهان و دندان و دوری از مواد مخدر و سیگار مصرف مکمل‌ها (زینک ، A Vitamin و B کمپلکس و امگا)

اسپری نازال (فلوتیکازون و مصرف آمپول دگزامتازون و یا قرص خوراکی پردنیزولون ، فیزیوتراپی بویایی (استشمام روزانه ۲ بار به مدت ۳ ماه عصاره گل ، میوه ادویه ، صمغ (اکالیپتوس)) (بهار نارنج) (لیمو) (دارچین)

سردرد در کرونا



سردرد می تواند ناشی از:

(۱) **حمله ویروس** به نورونهای CNS باشد.

۲) از عوارض جانبی کرونا باشد (به علت درگیری سایر سیستم‌ها مثلاً تب و لرز و هیدراتاسیون سردرد رخ دهد).

۳) ناشی از سایر علل (مستقل از کرونا) باشد (به علت بیماری زمینه‌ای قبلی ، سردرد داشته و در طول کرونا تشدید شده است).

۴) ناشی از **عارضه واکسن** کرونا باشد (ماه بعد از تزریق اغلب دوز دوم واکسن)

۵) ناشی از ترومبوز خونی باشد (به علت ↑ ریسک کوآگولوپاتی و ایجاد استروک مغزی) که در سنین بالاتر رخ می دهد.

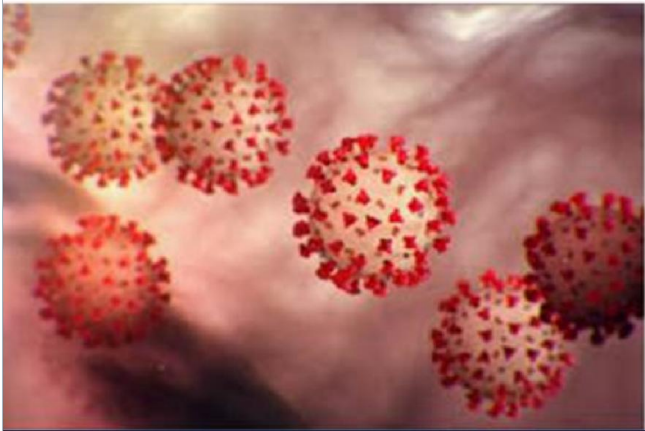
تیپ سردرد: از سردرد آلژیک تا میگرنی و کمپرسیو تایپ متغیر است.

درمان:

(۱) رعایت بهداشت و رژیم غذایی و خواب

(۲) درمان علامتی: استراحت / هیدراتاسیون / ضداحتقان / مکمل / مسکن / کورتون

(۳) درمان بیماری کرونا



سندرم گیلن باره در کرونا

بیماری GB: فلج حاد همراه با آرفلکسی، $\uparrow$ غلظت پروتئین، تعداد طبیعی WBC در CSF توصیف می‌شود و عارضه

عفونت دستگاه تنفسی فوقانی یا تحتانی و یا گاستروانتریت شناخته می‌شود حداکثر ضعف ۴ هفته پس از عفونت رخ می‌دهد.

مکانیسم ایجاد: انتشار مستقیم از طریق صفحه Cribriform بویایی $\uparrow$ حساسیت به تهاجم ویروس

طیف بالینی GBS: شامل فرم کلاسیک حسی-حرکتی سندروم میلرفیشر با علائم (AOA: آرفلکس و افتالموپاتی و آتاکسی) و

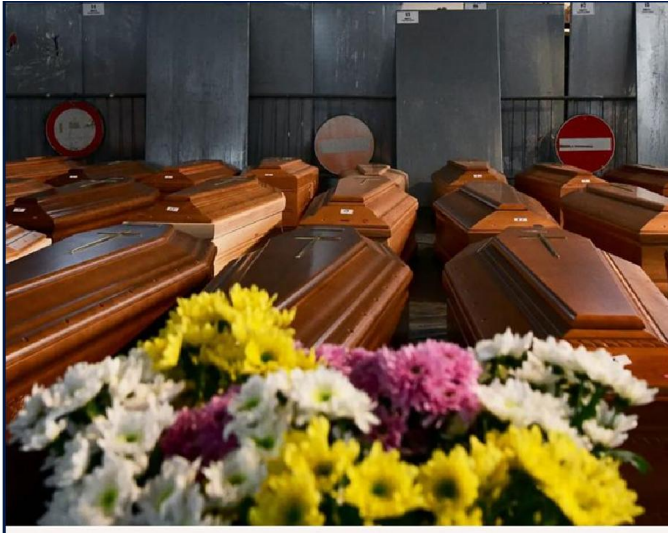
فلج دو طرفه صورت و پarestزی و فلج حرکتی خالص می‌باشد.

اکثر بیماران بین ۷۰-۴۰ سال بوده‌اند و در مردان بیشتر است با شرایط ویژه مانند COPD و بیماری مزمن عروقی، بیماری

متابولیک (چاقی) و $\uparrow$ ریسک فاکتورهای قلبی، شیوع GB سندروم در کرونا بیشتر می‌شود شایع‌ترین زمان از شروع علائم تا

تظاهرات بالینی ۱۰-۱ روز است.

درمان: IV-Ig بستری در ICU، پلاسما فرزیس، مصرف کورتن و سایر درمان‌های آنتی ویرال.



Critical illness (CIM) میوپاتی در کرونا

Critical illness (PIM) نوروپاتی در کرونا

به علت اقامت طولانی بیماران کرونایی در ICU بیماران دچار ضعف شدید عضلانی منتشر و متقارن و درگیری

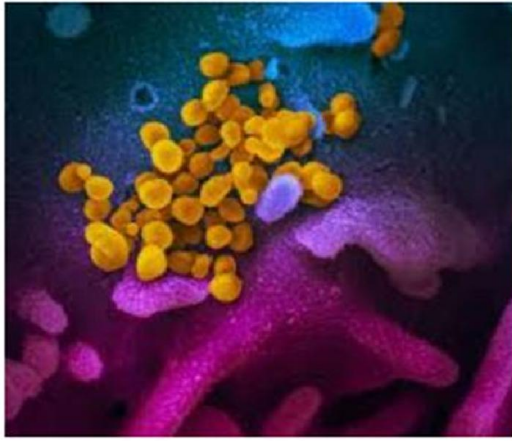
prox . muscle . Weakness یا Dist muscle weakness می شوند.

این بیماران دچار ضعف اکتسابی ICU می شوند. به علت انتقال بیماران به خصوص در جنس زن در ICU و لوله گذاری داخل تراشه و تهویه مکانیکی طولانی مدت و بستری شدن در ICU چون تحت درمان با عوامل بلوکر عصبی عضلانی آنتی بیوتیک ها به علت sepsis داروهای احتمالی ضد قارچ و کورتون قرار می گیرند احتمال این CIM بیشتر است.

EMG: شوید میوپاتی از عضلات پروگزیمال اندام فوقانی و در عضلات PROX و حتی دیستال از اندام تحتانی بود.

علت پاتوفیزیولوژی CIM به تغییرات میکروسرکولاتور و تغییرات متابولیک و تغییرات الکتریکی ماهیچه با جفت غیرطبیعی تحریک انقباض و شکست انرژی با اختلال در عملکرد میتوکندری.

درمان: برنامه های توان بخشی ۱- ریوی ۲- حرکتی



تظاهرات عروقی در کرونا به خصوص سکته مغزی

کریپتوزنیک

تظاهرات عروقی داخل ریوی: التهاب فضای آلوئولی، ایمونو، ترومبوز عروقی-ریوی

مجاور و نهایتاً انسداد ترومبوتیک گردش خون ریوی و برونشیا و آمبولی ریه / DIC

تظاهرات عروقی خارج ریوی: واسکولیت پوستی شبه کاوازاکی، ایسکمی روده/

تشکیل موضعی لخته‌های پلاکتی به عنوان تظاهراتی از میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک
ضخیم شدن دیواره عروقی / سکتة مغزی کریپتوژنیک

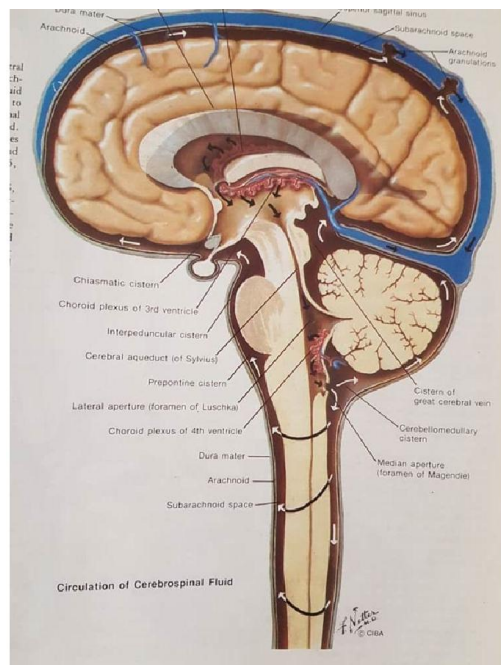
علت پاتوفیزیولوژیک: ↑ سطح سیستمیک سایتوکین‌های پیش التهابی و ایجاد

طوفان سایتوکین $IL_6 \uparrow$ که واسطه اصلی پاسخ التهابی به کرونا است اختلال سلول-

های آندوتلیال ناشی از التهاب منجر به آزادسازی قلیل توجه فعال کننده‌های

پلاسمینوژن می‌شود و سپس مسیر فعال می‌شود که پروترومبین به ترومبین و

فیبرینوژن به فیبرین که همان لخته است ایجاد می‌شود.



کرونا به علت ایجاد سطوح پایینی O_2 شریان باعث تسریع پیشرفت آلزایمر و $\uparrow$ بیومارکرهای مولکولی آلزایمر در خون می‌شود $\begin{pmatrix} NFL \\ T - TAU \\ G - FAP \\ AB40 \end{pmatrix}$ کرونا یک ریسک فاکتور برای ایجاد دمانس و اختلال شناختی است.

علت پاتوفیزیولوژی: از بین رفتن سد خونی مغزی و رسیدن فاکتورهای التهابی و آسیب به مغز

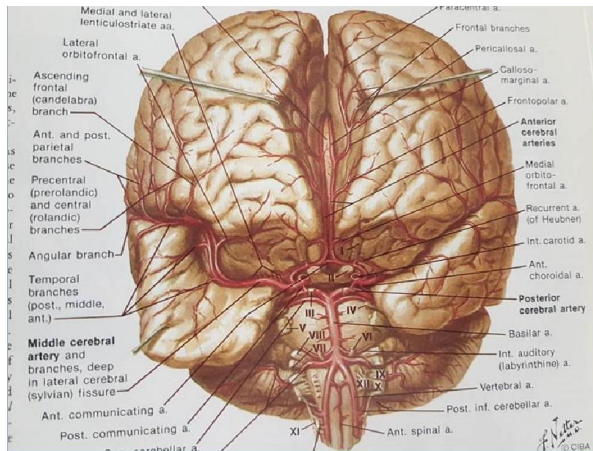


افسردگی و اضطراب در کرونا

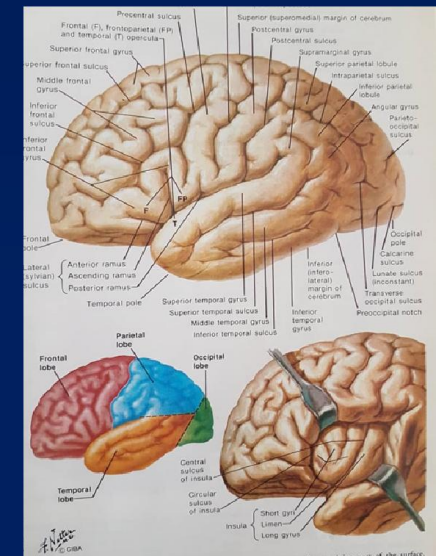
شیوع کرونا در زن جوان با ↑ شیوع اختلالات افسردگی و اضطراب همراه بوده است منجر به تغییر در خلق و ایجاد افسردگی مازور و اضطراب شده است.

درمان: ضرورت اقداماتی برای تقویت سیستم‌های سلامت روان

علت: فضایی پس از شیوع کرونا ایجاد می‌شود که در آن عواملی که باعث تضعیف سلامت روان می‌شوند تشدید می‌یابد.



عوارض نورولوژیک واکسن کرونا



۳ نوع تکنولوژی در تهیه واکسن ها می باشد.

(۱) نوکلئوتیدی (MRNA)

(۲) وکتور ویروس (از آدنو ویروس برای انتقال ژنوم ویروس کرونا) استفاده می کنند.

(۳) ویروس های غیرفعال یا کشته شده و واکسن پروتئینی

عوارض مطرحه:

۱- اختلالات نورولوژیک خفیف تب- سردرد- خستگی بعد از دوز دوم شدیدتر است

۲- سردرد

۳- اختلالات نورولوژیک شدید: سندروم گیلن باره تشنج / سنکوپ و انسفالیت ، فلج اعصاب ۷

۴- CVST (مخربترین نوع است) و سکتة مغزی ایسکمیک و هموراژیک ایسکمی عروق نخاعی

۵- انسفالوپاتی

۶- دلیریوم

۷- سندرم نورولپتیک بدخیم

۸- میلیت عرضی

۹- درگیری عصب ۱ و ۶ و ۷

۱۰- سندرم گیلن باره

سؤالات عوارض نورولوژیک ناشی از کرونا و واکسن کرونا

۱- کدامیک از جملات زیر مربوط به مکانیسم احتمالی ابتلا به سیستم عصب مرکزی ناشی از کرونا نمی باشد؟

۱-گیرنده ACEI

۲- اثرات تهاجمی عصبی و نوروتروفیک کرونا

۳- اثرات مستقیم از طریق راههای عصبی

۲- کدام عصب مغزی در جریان کرونا بیشتر درگیر می شود؟

۱- عصب بویایی ۲- عصب ۷ ۳- عصب ۵

۳- کدام سلول یا رشته عصبی سد فیزیکی برای عبور ویروس است؟

۱- سلول شوان ۲- سلول استروسیت ۳- رشته عصبی میلین

۴- در جریان ابتلا مغزی به کرونا ویروس ها کدام جمله صحیح نیست؟

۱- فعال شدن سایتوکین های التهابی

۲- کاهش التهاب در مغز

۳- فعال شدن میکروگلیاها

۵- مننگوآنسفالیت ناشی از کرونا ویروس در کدام جنس بیشتر رخ می دهد؟

۱-مردان ۲- زنان ۳- فرقی ندارد

۶- کدام پارامتر خونی در جریان ابتلا به کرونا ویروس صحیح نوشته شده است؟

۱- CRP ↓ ۲- ↑ لنفوسیت ۳- کاهش دی دایمر

۷- کدام عارضه مغزی در ابتلا به کرونا نادر اما تهدیدکننده حیات است؟

۱- فلج بل ۲- مننگوآنسفالیت ۳- ترومبوز وریدکورتیکال

۸- جهت درمان GB سندرم ناشی از ابتلا به کرونا از کدام درمان می توان استفاده نمود؟

۱- IV-Ig ۲- پلاس فرزیس ۳- هر دو

۹- تیپ تشنج در بیمار مبتلا به کرونا کدام نوع است؟

۱- new onset seizure ۲- تشدید seizure قبلی ۳- هر دو

۱۰- کدام اختلال بویایی در ابتلا به کرونا شایع تر است؟

۱- پاروسمی ۲- آنوسمی ۳- فانتوسمی

پایان