



Neurologické komplikace infekce COVID19

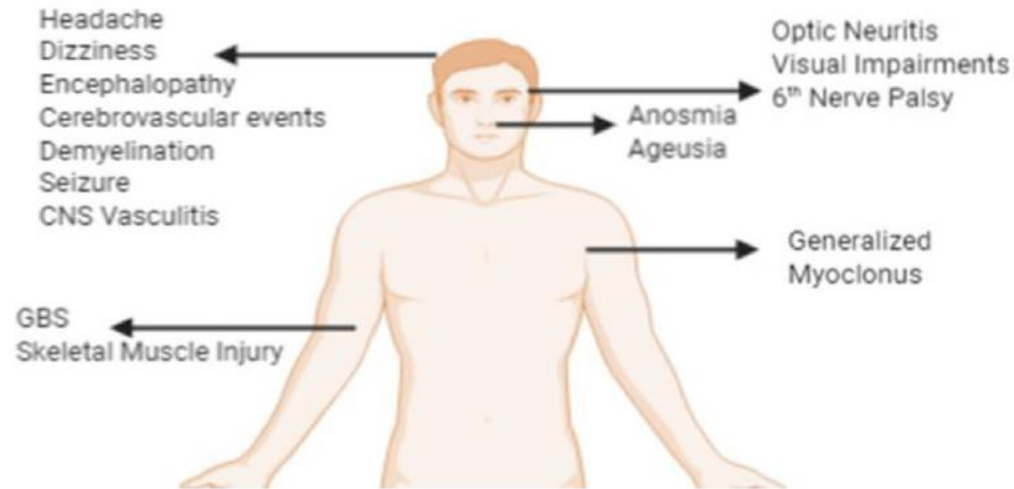
Eva Kubala Havrdová

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. lékařská fakulta
Univerzita Karlova

a

Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

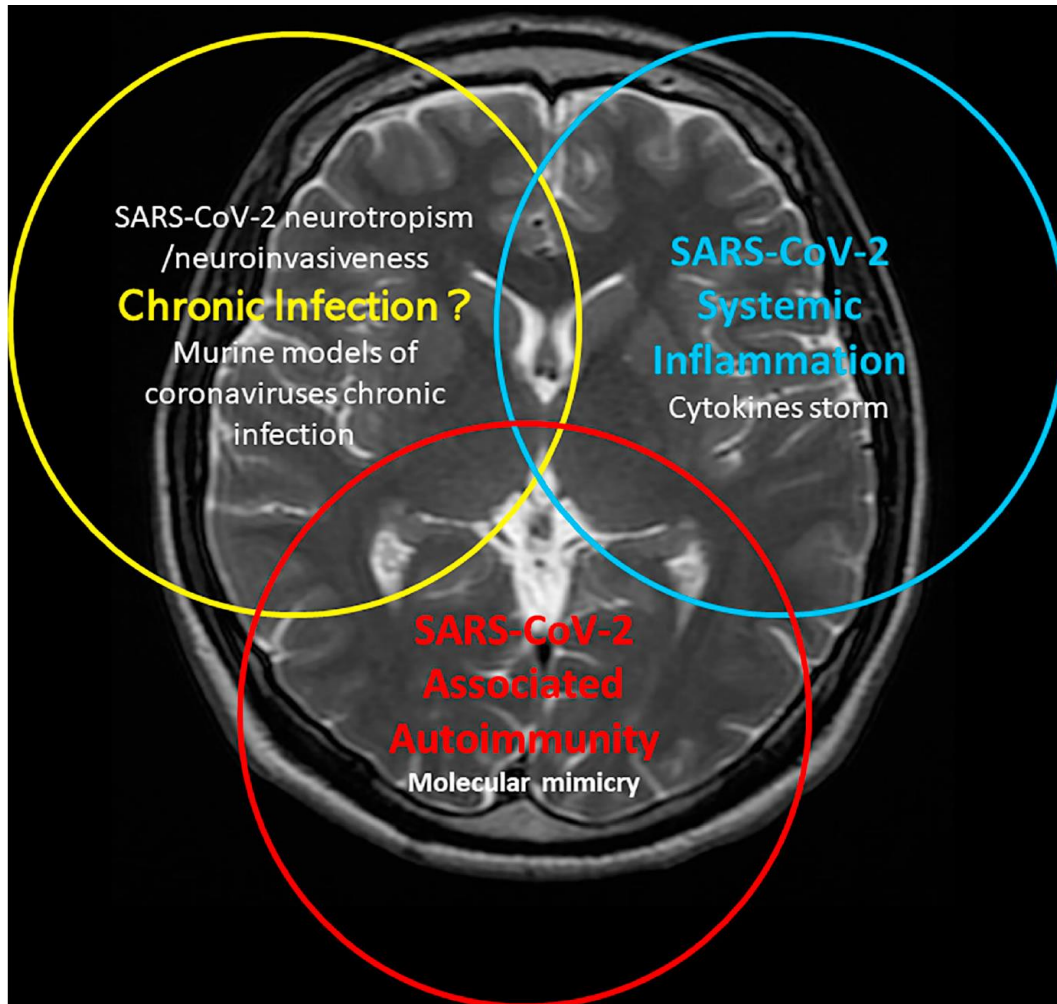
Srpen 2020



Sharifian-Dorche M. et al. JNeurSci 417, 2020,
117085



Tehdejší vysvětlení pozdních neuropsychiatrických komplikací



André A et al. J Neur Sci 417 (2020) 117060



Dnes

- 80% hospitalizovaných má neurol. komplikace
- **Nejčastěji:** myalgie, bolest hlavy, encefalopatie, závratě,
- porucha čichu a chuti,
- iktus, motorické a sensorické poruchy,
- extrapyramidové poruchy, ataxie, myoklonus
- Epileptické záchvaty
- **Perzistující neurologické symptomy:** kognitivní dysfunkce, bolest hlavy, ztuhlost



Neuropatogeneze - multifaktoriální

- Neurologické postižení díky systémové dysfunkci
 - Hypoxémie u těžkého COVIDu s encefalopatií (akutní hypoxické ischemické poškození)
 - Hemoragické infarkty
 - Mikroglální aktivace s mikroglálními uzlíky, neuronofagie
 - Posthypoxická leukoencefalopatie jako u každého ARDS
- Dysfunkce renin-angiotensinového systému
 - Vazbou na ACE2 je poškozen endotel inhibicí mitochondriální funkce a aktivity endoteliální NO syntetázy (výsledkem je kardio- a cerebrovaskulární poškození)
- Imunitní dysfunkce
 - Dysregulace systémové imunitní odpovědi na SARS-CoV-2



Imunitní dysfunkce

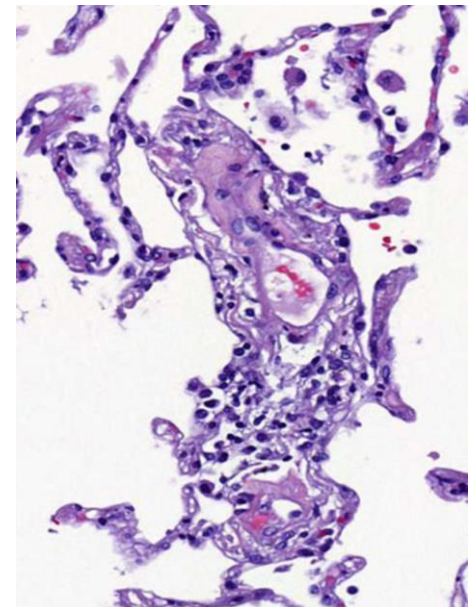
Prozánětlivý stav

- Těžký systémový zánět: syndrom z nadprodukce cytokinů – perzistence horečky, zvýšené zánětlivé markery (D-dimery, ferritin), zvýšené hladiny prozánětlivých cytokinů → zmatenost, poruchy vědomí (abnormální enhancement ve stěnách cév baze – endotelitida?)
- Trombofilie, aktivace komplementu → trombotické mikrovaskulární poškození
- Zvýšené hladiny cytokinů → aktivace mikroglie...
- SARS-CoV-2 jako spouštěč parainfekčních a postinfekčních komplikací (Guillain Barre jako parainfekční)



Přímé virové postižení NS ?

- Nález viru v CNS byl vzácný a nekoreloval s tíží symptomů
- Postižení NS je tedy spíše důsledkem systémové zánětlivé odpovědi spuštěné SARS-CoV-2
 - Multifokální ischemické a hemoragické léze konzistentní s **endoteliálním** postižením, mikrotrombózou nebo vaskulitidou malých cév



[Hematologie y Hemoterapia,](#)
2020



Porucha čichu a chuti

- 48-80% pacientů, někdy první příznak
- Zánětlivý infiltrát a axonální poškození bulbus olfactorius
- Zánětlivé změny nazálního epitelu
- Většinou úprava do 1-4 měsíců



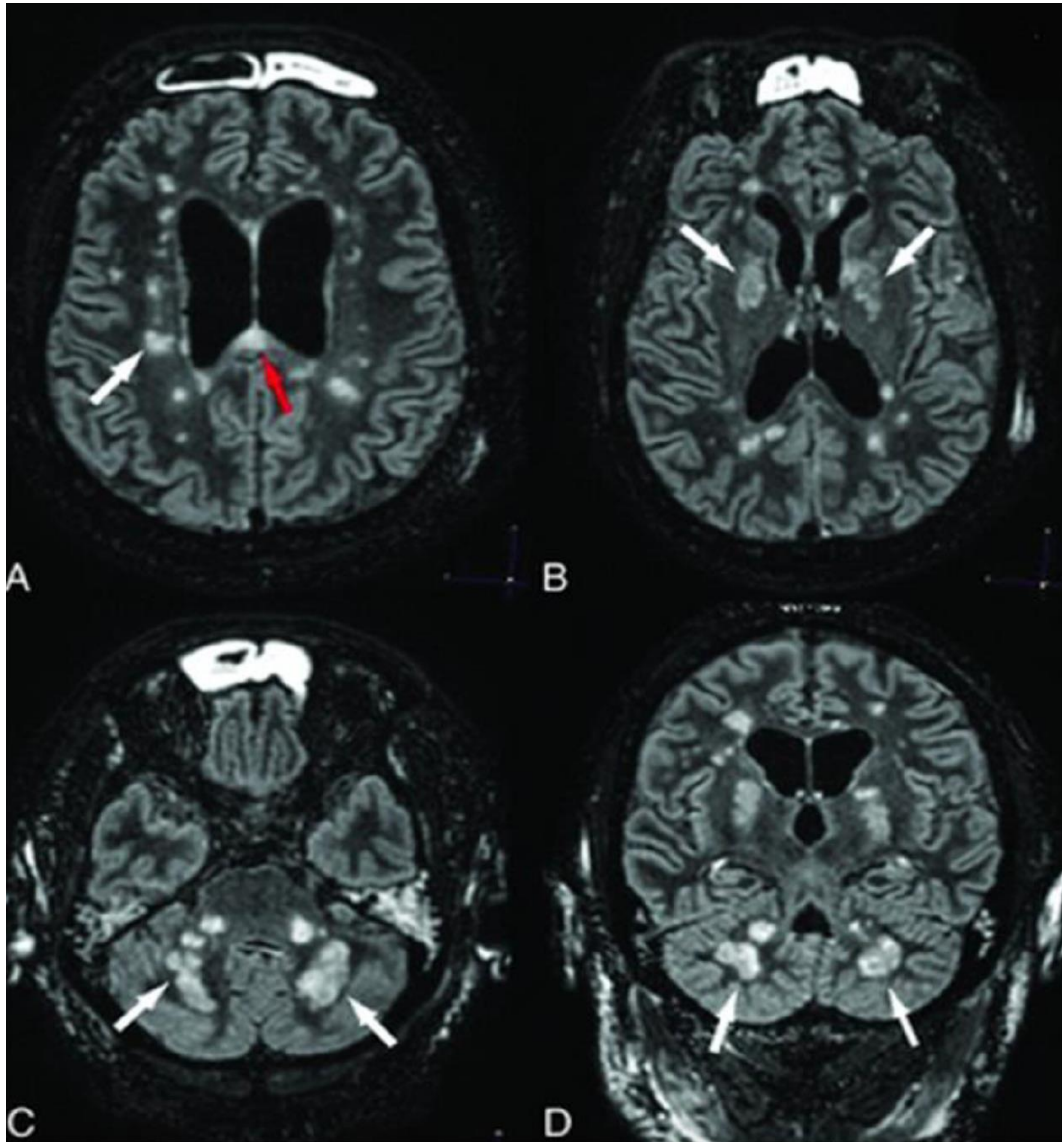
Encefalopatie

rizikový faktor pro špatnou prognózu

- Časté u kriticky nemocných, až 55% přijatých na JIP
- Rizikové faktory: vyšší věk, muži, další rizikové faktory
- Delirium a agitace
- Somnolence, porucha vědomí, epileptické záchvaty
- Bez známek zánětu (encefalitidy) na MR a v likvoru
- MR: akutní ischemický stroke, korové FLAIR abnormality, leptomeningeální enhancement (17%)
- EEG: nespecifické abnormality, subklinické ep. záchvaty



Difuzní ischemické změny



Hanafi R et al. AJNR 2020 June 18



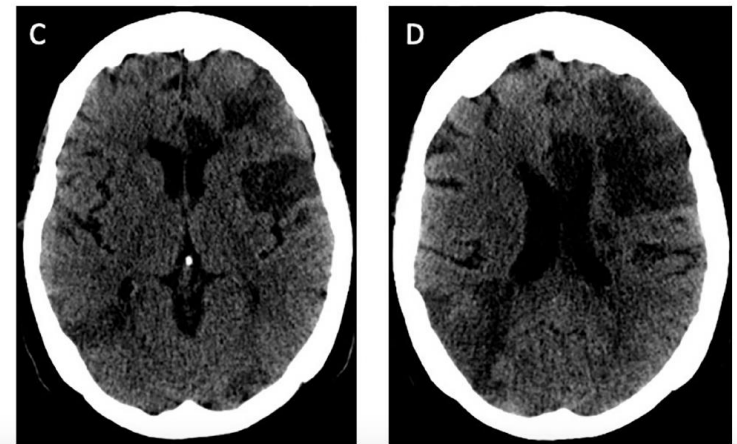
Cerebrovaskulární komplikace

- Ischemická CMP: 0,4 – 2,7%
- Hemoragická CMP: 0,2 – 0,9%
- Mírný COVID: riziko pod 1%
- Na JIP: až 6%
- Nejčastěji 1-3 týdny po začátku příznaků, medián věku 65 let
- Rizikové faktory stejné jako u CMP
- Kryptogenní CMP častější u mladších → příčiny: hyperkoagulabilita a hyperinflamatorní stav



Hyperkoagulační stav

- Mnohočetné mozkové infarkty, protrombotický stav a koagulopatie s končetinovými ischemiemi a plicní embolií
- Důležitost monitorace u pac. neurologickými komplikacemi :
- Trombofilie spojená s imunitní odpovědí na virus: extrémně zvýšené D dimery, agresivní trombózy velkých cév, anti-fosfolipidové protilátky



Jay L et al. J Neurol Sci 417 (2020) 107071



Stroke

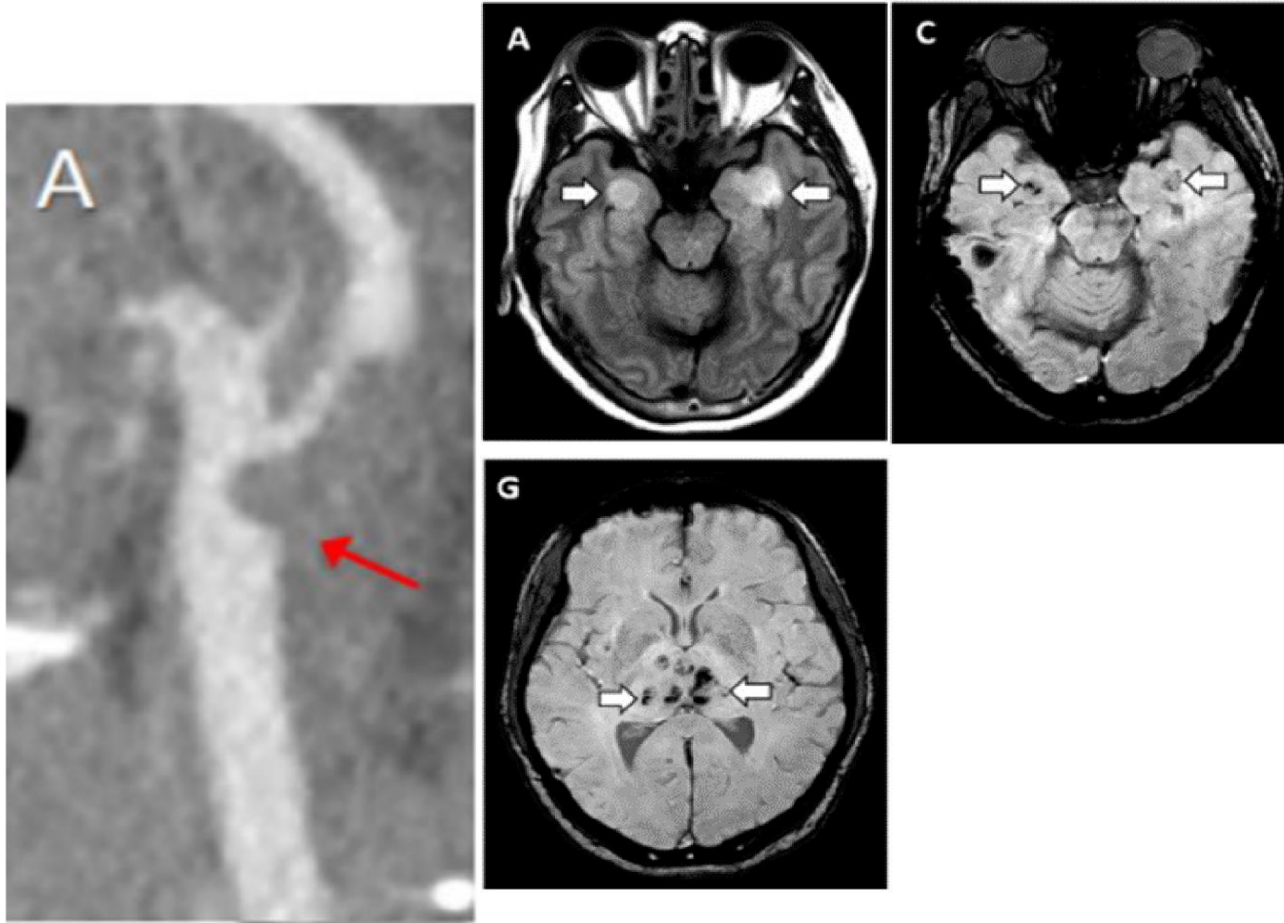


Fig 4. CT Angiography of the neck shows macro thrombus within the Common Carotid artery bifurcation extending into the Internal Carotid artery in a previously healthy 33-Year-Old woman. (From Fara MG et al. [95])

Fara MG et al. J Thromb Haemost. (2020 May 28)
Poyiadji N et al. Radiology 296 (2) 2020 Aug E119-E120



Koagulopatie a antikoagulace

- Spontánní intraparenchymové a kortikální subarachnoidální krvácení – část je nepoznaná ischemická CMP s následnou hemoragickou konverzí
- Zvláště u léčených plnou antikoagulací, či na ECMO
- Diagnostika a Léčba jako u běžného iktu (trombolýza, reperfuze, antitrombotická terapie)
- V léčbě ACE inhibitory a blokátory ARB se pokračuje
- Prognóza: CMP u COVIDu bývá těžší, mortalita (34%) i následná disabilita vyšší



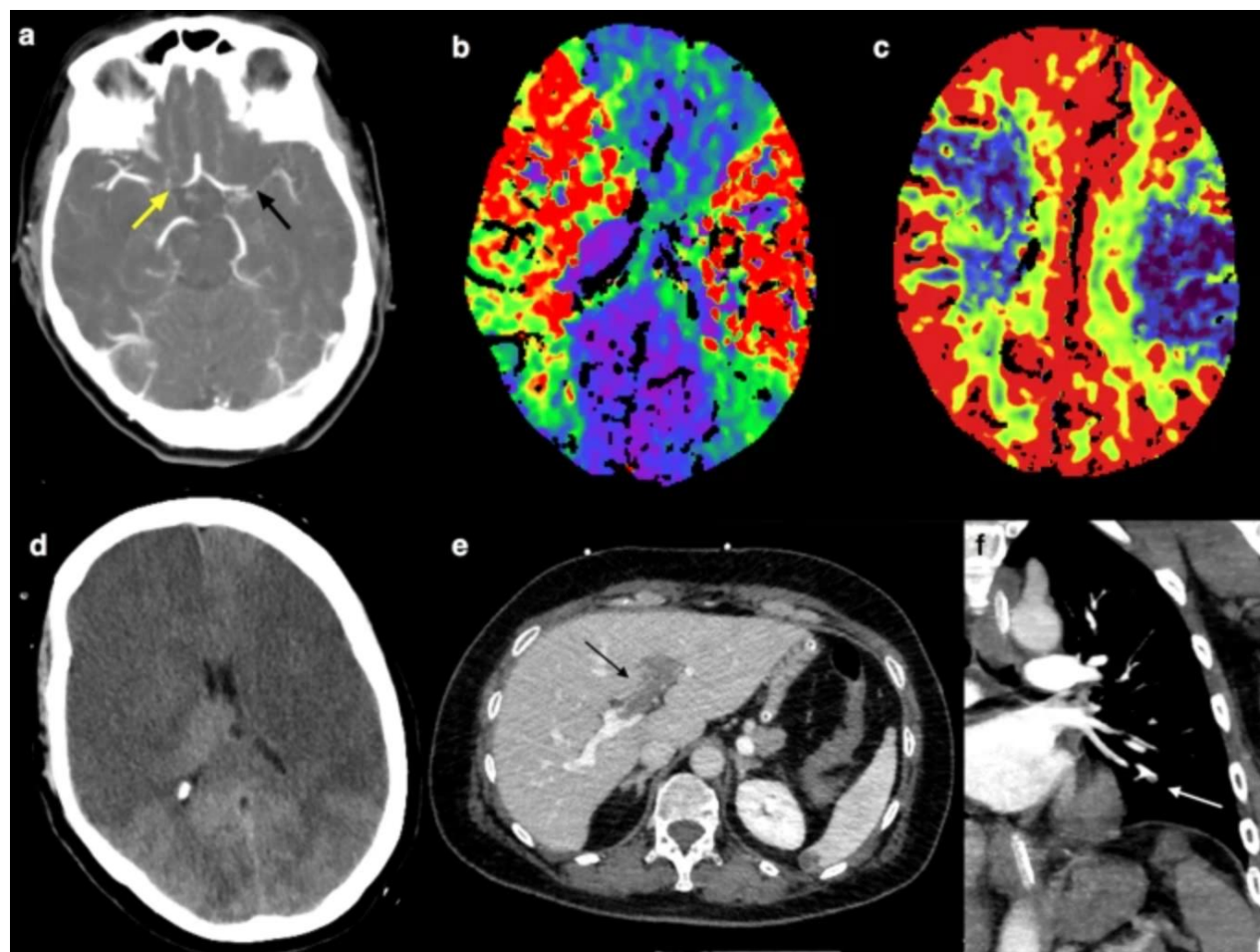
Vektorové vakcíny a tromboembolické příhody s trombocytopenií

(Astra Zeneca, Janssen, Johnson & Johnson)

- DNA adenoviru se může vázat na destičkový faktor 4 a spustit tvorbu autoprotilátek = **trombotická trombocytopenie**
- Anti-PF4 protilátky způsobí "pancelulární" aktivaci (monocyty, neutrofily, endoteliální buňky)
- **Trombózy: plicní a hluboké žilní + atypická lokalizace: vnitřní orgány – slezina, v. portae, mezenterické žíly, nadledviny, mozek, oko**
- Léčba: antikoagulace + IVIG



Zdravá žena, 55 let, 10 dní po vakcinaci bolest břicha, vysoké D dimery, trombo 133 000, odpoledne pravostranná hemiparéza s afasií, pak epileptický záchvat, koma, smrt do 24h



De Michele M et al. [Nature Communications](#) volume 12, Article number: 4663 (2021)



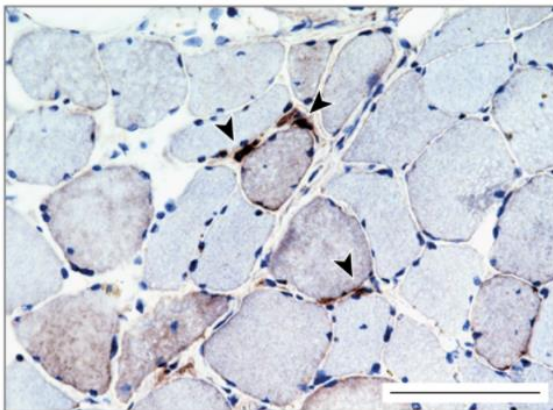
Neuromuskulární komplikace

- **Syndrom Guillain-Barré**: parainfekční - kauzální vztah neprokázán
- Progresivní vzestupná chabá obrna během 1-4 dnů
- 5-10 dnů od začátku virového onemocnění
- Diagnostika i management stejné jako u GBS bez COVIDu (žádné vzorky likvoru nebyly pozitivní na SARS-CoV-2)
- **Myositis**: ↑ CK, rhabdomyolýza,
- Bioptický nálezn: perivaskulární zánět, depozita MxA
- **Myopatie** kriticky nemocných

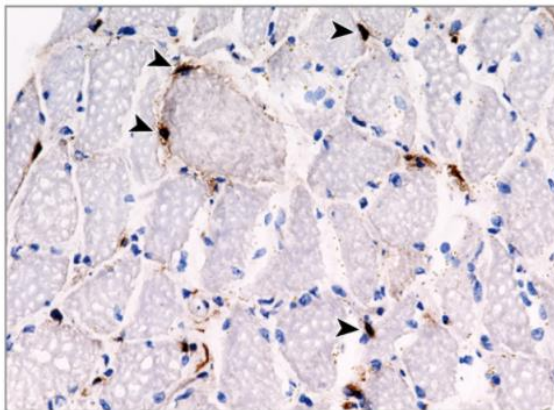


Myopatie

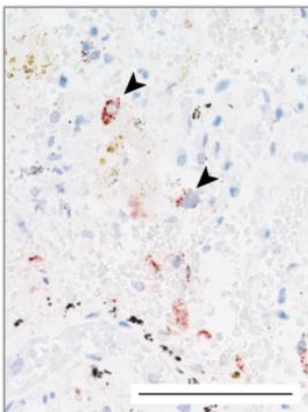
C CD56⁺ cells in quadriceps muscle tissue



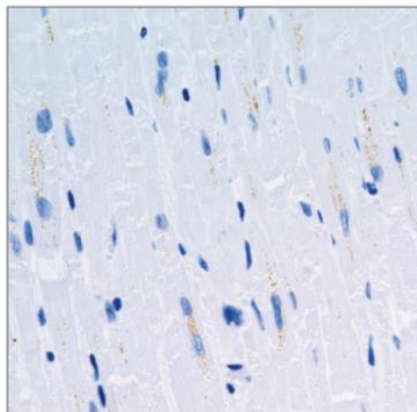
D CD56⁺ cells in quadriceps muscle tissue



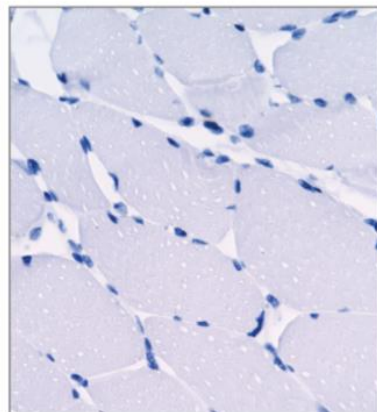
E SARS-CoV S protein in lung tissue



F No SARS-CoV S protein in heart muscle tissue



G No SARS-CoV S protein in skeletal muscle tissue



Fokální a multifokální neuropatie

- Paréza lícního nervu
- Okulomotorické neuropatie
- Neuropatie postranního smíšeného systému
- Mnohočetné kraniální neuropatie
- Neuralgická amyotrofie
- Neuropatie kriticky nemocných
- Poškození periferních nervů (především brachiálního plexu) po pronačním polohování pro ARDS



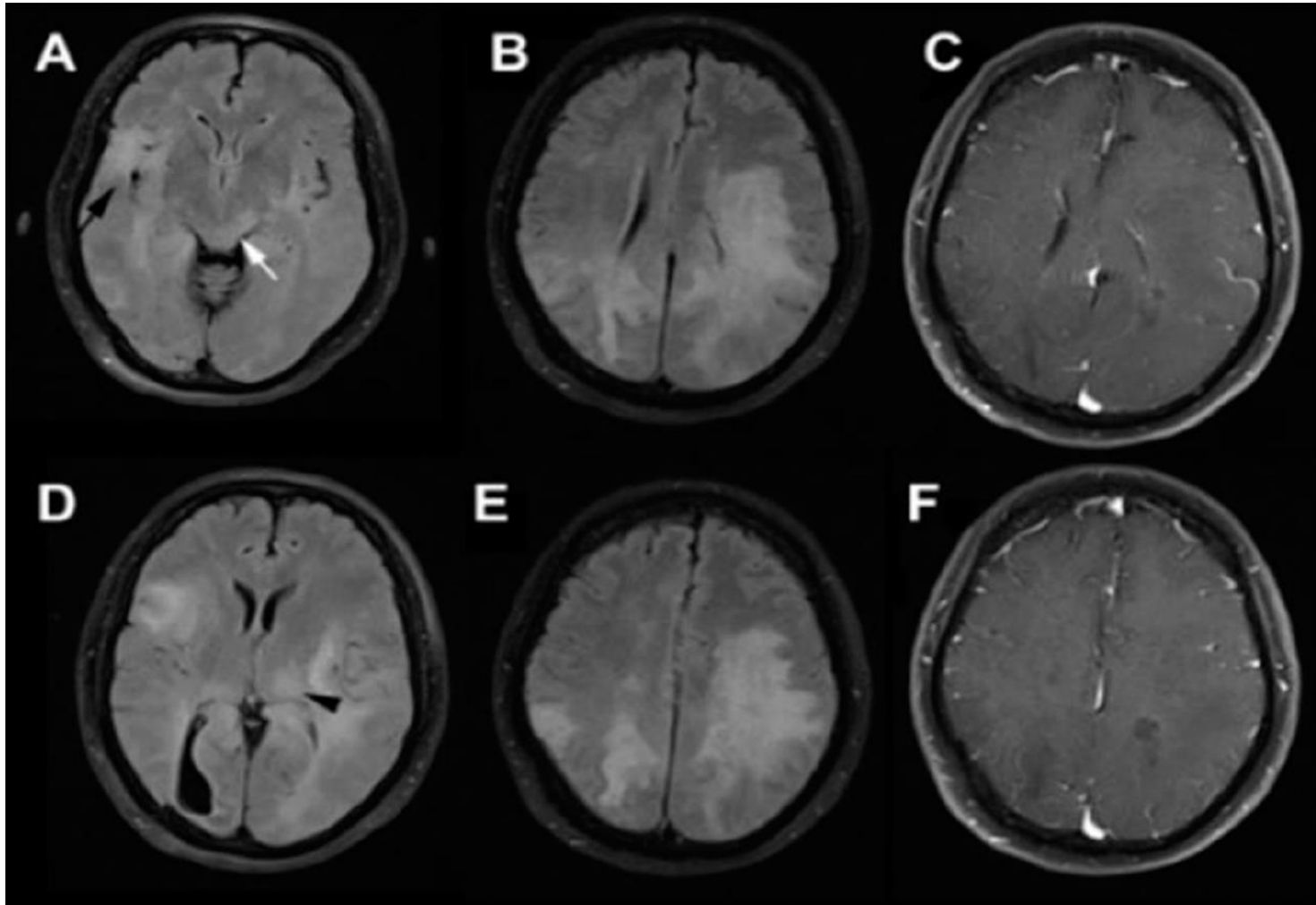
Vzácné neurologické komplikace

- Meningo/encefalitis – spíše autoimunitní původ, vzácně NMDAR protilátky
- Rhombencefalitis – zřejmě zánětlivý původ, ale i komprese kmene, hydrocefalus, drenáž
- ADEM a akutní hemoragická nekrotizující encefalitis
- Myelitis

- Léčba: kortikosteroidy, plasmaferézy, IVIG



ADEM po infekční

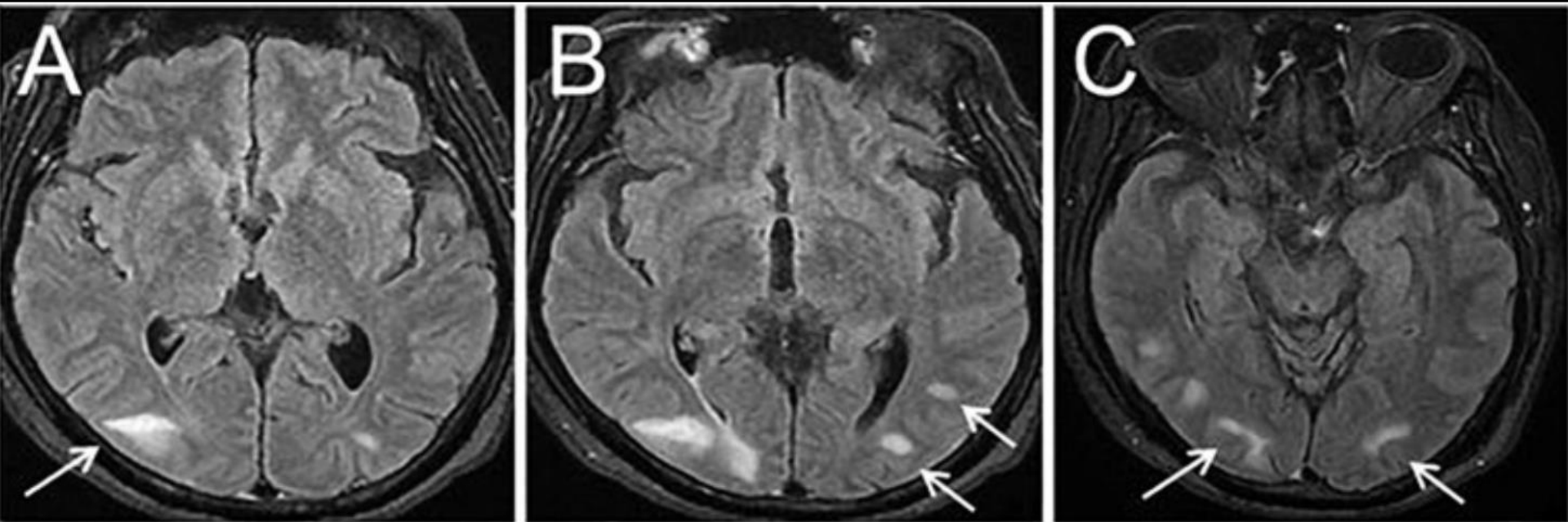


Vzácné neurologické komplikace

- Multisystémový inflamatorní syndrom u dětí
 - Podobný inkompletnímu Kawasakiho syndromu (bolest hlavy, letargie, zmatenost)
- Epileptické záchvaty a status epilepticus
 - Jen u 1 pacienta pozitivita SARS-CoV-2
- Generalizovaný myoklonus
- PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome)



PRES



T2 FLAIR subkortikální hyperintenzity

Kishfy L et al. J Neurol Sci. 2020 Jul
15;414:116943.



Perzistentní neurologické symptomy (long covid, post-COVID syndrom)

- Více než 4 týdny po COVIDu (5-80% pac.):
- Únava, dušnost, myalgie, „brain fog“, bolesti hlavy, parestesie, poruchy čichu a chuti
- Zhoršení kvality života – kognice, únava, pozornost, pracovní paměť
- Není korelace s tíží COVIDu či nutností hosp.
- Etiologie nejasná

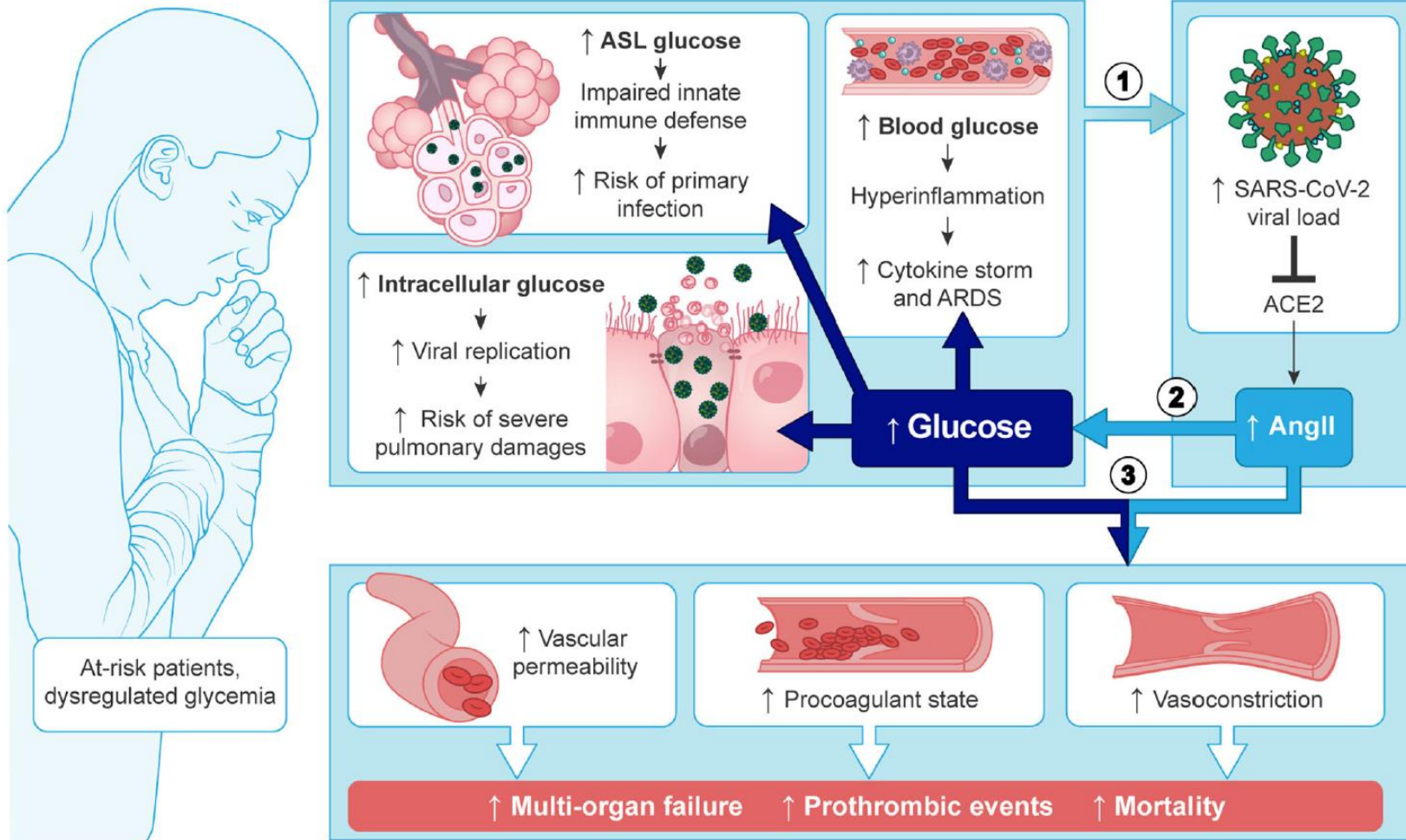


Rizikové faktory pro těžší COVID

- Hypertenze, obezita, diabetes
- Kardiální či respirační dysfunkce
- Bulbární postižení (ALS, MG, RS, NMO)
- Těžká invalidita
- Vyšší věk
- Imunosupresivní léčba (RS, NMO) – th. antiCD20
 - Protilátky proti spike proteinu (bamlanivimab a etesivimab apod.)
 - remdesivir, favipavir
 - IVIG



Hyperglykemie





Děkuji za
pozornost

Tým Centra pro demyelinizační onemocnění 1.LF UK a VFN Praha



Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze