

NEUROLOGIA

Neuroinwazyjny potencjał być może odpowiada za nagłe zgony w

Obecnie wiadomo, że zakażenia koronawirusem (CoV) nie zawsze ograniczają się do dróg oddechowych i że może on atakować również ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Potencjał neuroinwazyjny udokumentowano prawie dla wszystkich β CoV. Naukowcy chcą wyjaśnić, czy to neuroinwazyjność SARS-CoV-2 odpowiada za ostrą niewydolność oddechową pacjentów z COVID-19, za gwałtowne zaburzenie funkcji oddechowej i śmierć mimo podłączenia do respiratora.

Do hipotetycznych przyczyn, takich jak wiremia, burza cytokinowa, niedotlenienie mózgu, doszło ostatnio centralnie mediowane ustanie akcji oddechowej spowodowane inwazją wirusa SARS-CoV-2 do pnia mózgu. W komentarzu do tego prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, szef Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, odwołuje się do dwóch publikacji. Jedna to tekst o pierwszym zgłoszonym domniemanym przypadku zapalenia mózgu powiązanego z COVID-19 (3 kwietnia, Medscape News), według raportu z 31 marca w „Radiologii” – lekarze z Henry Ford Health System w Detroit (Michigan), którzy zgłosili pierwszy domniemany przypadek ostrej encefalopatii krwotocznej związanej z COVID-19, zwracając w nim uwagę klinicytom i radiologom na objawy neurologiczne u pacjentów z COVID-19. Druga to artykuł w „Journal of Medical Virology” *Neuroinwazyjny potencjał SARS-CoV-2 może odgrywać rolę w niewydolności oddechowej pacjentów z COVID-19* z 24 lutego 2020 r. autorstwa zespołu chińsko-japońskiego (Yan-Chao Li i Wan-Zhu Bai z Chin oraz Tsutomu Hashikawa z Japonii).

– Jest cała lista koronawirusów o własnościach neuroinwazyjnych, takich jak SARS-CoV-1 czy MERS, i o udowodnionym tropizmie do układu nerwowego – wyjaśnia prof. Rejdak. Epidemia SARS-CoV-1 miała mniejszy zasięg geograficzny, wirus miał mniejszy niż CoV-2 potencjał zarażania,

jednak opisano szereg zespołów neurologicznych towarzyszących tamtej infekcji. Wiadomo, że osoby z uszkodzonym układem nerwowym mogą mieć znacznie większą podatność na penetrację wirusa, a w ślad za tym ciężki przebieg choroby. Również u osób z chorobami serca czy nerek pojawia się niewydolność narządowa, a wiremia uogólnia się na cały organizm. Tym razem przypadki osób młodych i zdrowych, identyfikowane obecnie jako zagrożone neurogennym zaburzeniem funkcji oddechowej w przebiegu COVID-19 poprzez inwazję wirusa do pnia mózgu, skłoniły naukowców do podjęcia badań nad neurogennością SARS-CoV-2.

Objawy neurologiczne

W przebiegu COVID-19 występują objawy neurologiczne od błahych dolegliwości (ból głowy, nudności, wymioty, osłabienie, ból mięśniowy) poprzez zaburzenia węchu i smaku aż do opisanego przypadku encefalopatii z nekrozą (*necrotic encephalitis*) – nekrotycznego zapalenia mózgu, czyli pełnoobjawowego zajęcia całego mózgu. Zajęcie pnia mózgu odpowiada za bardzo szybkie wyłączenie czynności oddechowej. Z tym właśnie mamy zapewne do czynienia w ciężkich przypadkach zakończonych zgonem u młodych ludzi. Wrotami infekcji SARS-CoV-2, przenoszonego drogą kropelkową, są błony śluzowe ust, nosa, oka, a także jelita – czyli przez pasaż dróg oddechowych, rzadziej pokar-

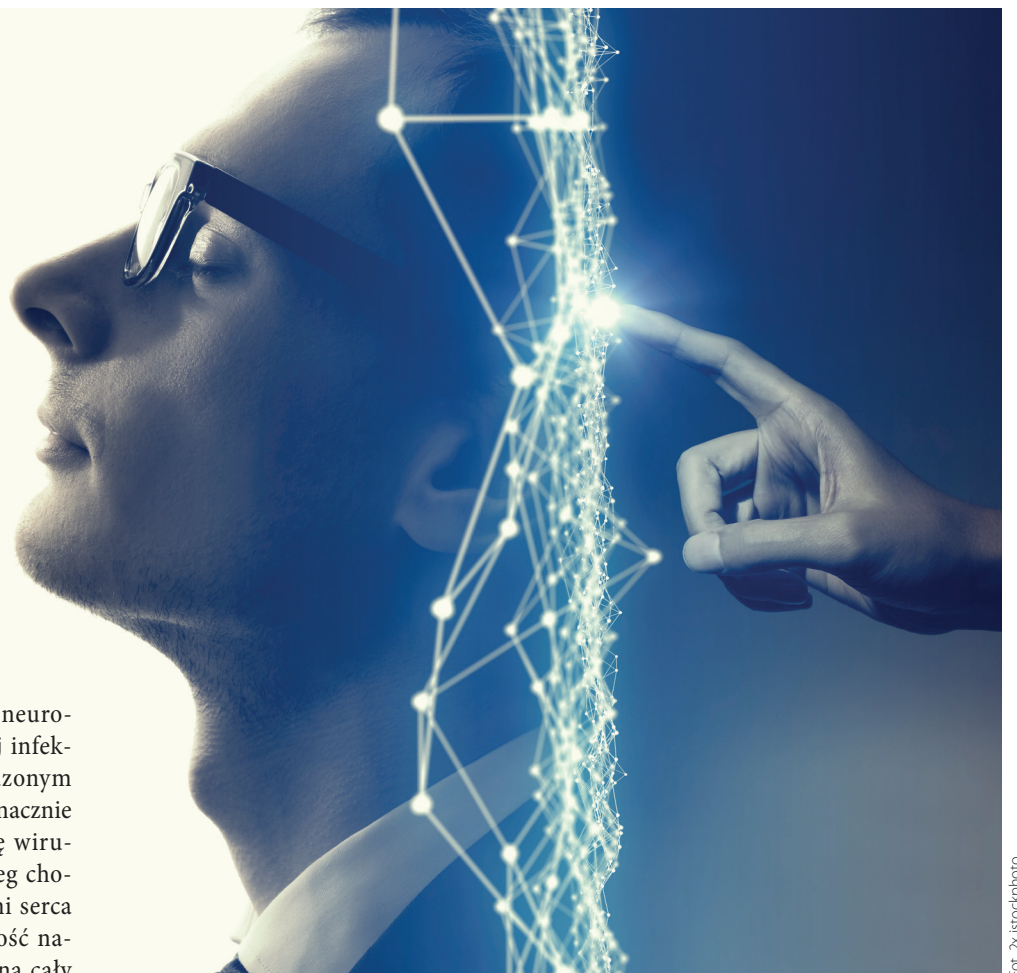
” Wystąpienie uogólnionego zapalenia mózgu z cechami nekrozy przypisuje się wirusowi SARS-CoV-2, bo dowodzi ono penetracji wirusa do układu nerwowego

mowych. Następnie wirus się namnaża i atakuje komórki miększu płucnego, endotelium, naczyń krwionośnych itd., a po przejściu do krwi powoduje wiremę. Na razie nie wiadomo dokładnie, kiedy penetruje do struktur nerwowych: nerwów obwodowych, autonomicznych i wstecznie do OUN, gdzie może zająć neurony, głązki i naczynia krwionośne mózgu. Znamy pojedyncze takie przypadki. Ale neurologzy włoscy w liście do neurologów amerykańskich zwrócili się o śledzenie objawów neurologicznych u pacjentów leczonych na COVID-19, by móc metodycznie się temu przyjrzeć.

Droga ataku

Przy zakażeniu SARS-CoV-1 nie dochodziło do zapalenia płuc, czasem tylko obserwowano zaburzenia węchu lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, jednak objawów tych nie łączono z atakiem wirusa. Teraz zaczynamy je wiązać z infekcją SARS-CoV-2. *Encephalomyelitis coronavirus* opisywano dotąd tylko na modelach mysich. U pacjenta podłączonego do respiratora, w stanie śpiączki farmakologicznej trudno jest rozpoznać cechy zapalenia mózgu bez badania rezonansem magnetycznym.

Wystąpienie uogólnionego zapalenia mózgu z cechami nekrozy przypisuje się wirusowi SARS-CoV-2, bo dowodzi ono penetracji wirusa do układu nerwowego. Bardzo poważna jest też teoria z zajęciem pnia mózgu – do udowodnienia w badaniach sekcyjnych u osób, które przeszły COVID-19 i zmarły z tego powodu. Przyczyną śmierci na skutek „odłączenia” funkcji układu oddechowego o podłożu neurologicznym może być zdaniem na-



Fot. Z. Istocphoto

SARS-CoV-2

Ewa Biernacka

ciężkim przebiegu COVID-19

ukowców predyspozycja genetyczna odpowiadająca za działanie receptorów dla enzymu komórkowego konwertującego angiotensynę 2 (ACE2), od których zależy penetracja wirusa do komórek.

Wspomniany artykuł grupy chińsko-japońskiej na ten temat wzbudził ogromne zainteresowanie. Autorzy na podstawie dostępnych wyników stawiają w nim tezę, że wirus SARS-CoV-2 może się dostawać do układu nerwowego poprzez nerwy obwodowe, np. z mięszu płuc. Ta droga ataku wirusów (np. wirusa ospy wietrznej czy opryszczki) jest znana. Opryszczka na wardze pojawia się, ponieważ wirus nerwami obwodowymi wędruje do skóry. Od dawna znane są drogi zakażeń wirusowych latentnych (utajone) u osób z obniżoną odpornością, z AIDS albo w warunkach immunosupresji. Wirusy opryszczki (*Herpes*), ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster*) i wirus JC (wywołujący postępującą wieloogniskową chorobę demielinizacyjną OUN – leukoencefalopatię) na całe życie zasiedlają układ nerwowy (neurony), a gdy spada odporność, następuje eskalacja zakażenia i ujawnienie infekcji latentnej. W badaniach eksperymentalnych u myszy obserwowano transfer wirusa od zakażonej wirusem śluzówki przez nerwy węchowe do mózgu. I sądzi się, że tak może się też dziać w przebiegu COVID-19.

Zajęcie mózgu

Doktor Elissa Fory, neurolog z Henry Ford, z zespołu ekspertów, którzy postawili diagnozę inwazji wirusa SARS-CoV-2 do pnia mózgu, radzi się zastanowić, „jak włączyć tę ciężką chorobę neurologiczną do paradigmatu leczenia”. Jeden z autorów raportu, radiolog Brent Griffith, podkreśla rolę neuroobrazowania w monitorowaniu przebiegu COVID-19. To ono bowiem pomogło w rozpoznaniu przypadku 58-letniej kobiety z objawami typowymi dla COVID-19 (gorączka, kaszel i bóle mięśni). Przewieziona do szpitala wykazywała oznaki dezorientacji, letargu, miała drgawki. Test potwierdził zakażenie koronawirusem, ostry zespół oddechowy spowodowany SARS-CoV-2, a później zdiagnozowano u niej ostrą krwotoczną encefalopatię martwiczą. Zespół od początku podejrzewał u pacjentki zapalenie mózgu, ale dopiero badania CT i MRI pozwoliły to potwierdzić.

Ostra encefalopatia martwicza jest rzadkim powikłaniem infekcji wirusowych,

ale do tej pory nie było wiadomo, że może wystąpić przy infekcji COVID-19. Raport w piśmie „Lancet” zasugerował, że w podgrupie pacjentów z ciężkim COVID-19 może się rozwinąć wewnątrzczaszkowy zespół burzy cytokinowej. Komentując ten przypadek dla Medscape Medical News, dr med. Cyrus A. Raji podkreślił konieczność dalszych badań w celu ustalenia, jak COVID-19 może wpływać na OUN.

Jak już była mowa, we wprowadzaniu SARS-CoV do ludzkich komórek pośredniczy głównie enzym ACE2, znajdujący się w nabłonku ludzkich dróg oddechowych, mięszu płuc, śródbłonku naczyń, komórkach nerek i komórkach jelita cienkiego. W odróżnieniu od SARS-CoV, MERS-CoV wchodzi do ludzkich komórek głównie poprzez peptydazę dipeptydylową 4 (DPP4), obecną w dolnych drogach oddechowych, nerkach, jelicie cienkim, wątrobie i komórkach układu odpornościowego. Jednak obecność ACE2 lub DPP4 nie jest wystarczająca, aby komórki gospodarza były podatne na zakażenie. Niektóre komórki śródbłonka wykazujące ekspresję ACE2 i ludzkie linie komórkowe jelit nie zostały zainfekowane przez SARS-CoV, podczas gdy niektóre komórki bez wykrywalnego poziomu ekspre-

sji ACE2, takie jak hepatocyty, mogą również zostać zainfekowane przez SARS-CoV. Infekcja SARS-CoV lub MERS-CoV została też zaobserwowana w OUN, gdzie poziom ekspresji ACE2 lub DPP4 jest w normalnych warunkach bardzo niski.

Na początku 2002 i w 2003 r. badania na próbkach od pacjentów z SARS wykazały obecność cząstek SARS-CoV w mózgu – prawie wyłącznie w neuronach. Badania eksperymentalne na myszach transgenicznych wykazały ponadto, że SARS-CoV-34 lub MERS-CoV-13, jeśli są podawane donosowo, mogą się dostać do mózgu prawdopodobnie przez nerwy węchowe, a następnie rozprzestrzenić się na niektóre jego obszary, w tym wzgórze i pień mózgu. Warto zauważyć, że u myszy zakażonych niskimi dawkami inokulum (zawiesiny wirusa przygotowanej do dokonania zakażenia np. w eksperymencie na zwierzętach) cząsteczki wirusa MERS-CoV zostały wykryte tylko w mózgu, a nie w płucach, co wskazuje, że infekcja w OUN w większym stopniu odpowiadała za wysoką śmiertelność obserwowaną u zainfekowanej myszy. Wśród zaangażowanych obszarów mózgu pień mózgu został silnie zainfekowany przez SARS-CoV lub MERS-CoV.



” W badaniach eksperymentalnych u myszy obserwowano transfer wirusa od zakażonej wirusem śluzówki przez nerwy węchowe do mózgu. I sądzi się, że tak może się też dziać w przebiegu COVID-19

”

We wprowadzaniu SARS-CoV do ludzkich komórek pośredniczy głównie enzym ACE2, znajdujący się w nabłonku ludzkich dróg oddechowych, mięszu płuc, śródbłonku naczyń, komórkach nerek i komórkach jelita cienkiego

Dokładna droga, przez którą SARS-CoV lub MERS-CoV dostaje się do OUN, nadal nie jest rozpoznana. Droga krwiotwórcza lub limfatyczna wydaje się niemożliwa, szczególnie na wczesnym etapie infekcji, ponieważ prawie nie wykryto cząstek wirusa w komórkach nieneuronalnych w zainfekowanych obszarach mózgu. Z drugiej strony coraz więcej dowodów wskazuje, że CoV mogą najpierw zaatakować zakończenia nerwów obwodowych, a następnie uzyskać dostęp do OUN drogą połączonych synaps. Transfer transsynaptyczny został dobrze udokumentowany dla innych CoV, takich jak HEV679-10 i wirus ptasiego zapalenia oskrzeli.

Podsumowując, skłonność do neuroinwazji została wykazana jako wspólna cecha CoV. W związku z dużym podobieństwem między SARS-CoV i SARS-CoV-2 jest całkiem prawdopodobne, że wirus będący przyczyną obecnej pandemii ma podobny potencjał. Na podstawie badania epidemiologicznego dotyczącego COVID-19 mediana czasu od pierwszego objawu do duszności wyniosła 5 dni, do hospitalizacji 7 dni, a do intensywnej opieki 8 dni. Dlatego okres utajenia może wystarczyć – wirus wchodzi i niszczy rdzeniowe neurony. We wcześniejszych badaniach u niektórych pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 obserwowano objawy neurologiczne: ból głowy, nudności i wymioty. W niedawnym badaniu z udziałem 214 pacjentów z COVID-19 (Mao i wsp.) u ok. 88 proc. osób z ciężkim przebiegiem zakażenia odnotowano objawy neurologiczne, w tym ostre choroby naczyniowo-mózgowe i upośledzoną świadomość. Dlatego zdaniem prof. Rejdaka przytoczone powyżej badania i obserwacje mogą mieć ważne znaczenie w zapobieganiu i leczeniu niewydolności oddechowej wywołanej przez SARS-CoV-2. ■