

NEUROLOGIA

COVID-19 może prowadzić do poważnych uszkodzeń układu nerwowego

Rozmawiała Agata Misiurewicz-Gabi

Przez długi czas w obserwacji pacjentów po przebytej infekcji wirusem SARS-CoV-2 pomijane były powikłania neurologiczne. Tymczasem okazuje się, że dotyczą one bardzo dużej grupy pacjentów i mogą mieć niebezpieczne dla zdrowia i życia konsekwencje. O tym, jakie to powikłania i dlaczego u jednych osób pojawiają się częściej, a u innych rzadziej, opowiedział prof. dr hab. n. med. Konrad Rejda, szef Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, prezes elekt Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.

Mówiąc o powikłaniach pocovidowych zwykle mamy na myśli objawy dotyczące układu oddechowego. Tymczasem wiemy już, że COVID-19 może prowadzić do poważnych uszkodzeń układu nerwowego – zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego. Objawy neurologiczne stwierdzono u prawie 69 proc. przebadanych pacjentów z COVID-19. Jak to powikłania?

Jest to dotychczas trochę pomijane zjawisko, ale niezwykle ważne, które będzie miało też znaczenie w erze pocovidowej. W przebiegu COVID-19 występują ostre objawy, które przypominają każdą uogólnioną infekcję. Pojawiają się objawy encefalopatii: podsypianie, zaburzenia stanu świadomości, bóle głowy, nudności i wymioty. Może się zdarzyć również zapalenie opon mózgowych i mózgu jako bezpośrednie następstwo inwazji wirusa do ośrodkowego układu nerwowego. Są też objawy podostre, które pojawiają się w różnym czasie od rozpoczęcia infekcji. Należą do nich przede wszystkim zaburzenia węchu i smaku, które są powszechne i dotyczą nawet 70–80 proc. pacjentów. Dochodzi wówczas do zaatakowania przez wirusa nerwów węchowych i jego wędrówki do struktur ośrodkowego układu nerwowego. Te objawy są bardzo specyficzne i doświadczą ich wielu pacjentów, nawet bez ewidentnych symptomów infekcji w drogach oddechowych. Opisano także szereg zespołów autoimmunologicznych, w których obecność wirusa prowokuje układ immunologiczny i poprzez podobieństwo antygenowe dochodzi do zajęcia i uszkodzenia struktur układu nerwowego. Mowa o zespołach demielinizacyjnych, takich jak zespół ADEM (*acute disseminated encephalomyelitis*), a także o uszkodzeniach obwodowego układu nerwowego w postaci zespołu Guillaina-Barrégo, a więc ostrej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej.

Istnieje także cała lista objawów odroczonej, opóźnionej. Te opóźnione objawy to niespecyficzne dolegliwości, takie jak zaburzenia pamięci i wyższych czynności umysłowych, stan rozbicia, spowolnienie myślowe. Mówi się nawet o procesie starzenia się mózgu po przebytej ciężkiej infekcji SARS-CoV-2, kiedy dochodzi do głębokich stanów niedotlenienia mózgu – hipoksji. Pojawia się też zespół zmęczenia. Bardzo wiele osób zgłasza osłabienie, niską tolerancję wysiłku, co ma związek z dysfunkcją oddechową, ale też dotyczy uszkodzenia nerwów obwodowych. Ujawniają się też zespoły bólowe, czyli nerwobóle, neuropatie, jako wyraz wtórnych uszkodzeń układu nerwowego.

Jednym z powikłań COVID-19, które może wystąpić w różnym czasie od początku infekcji, jest udar mózgu. Niestety coraz więcej takich przypadków trafia na nasze oddziały. Osoba chora na COVID-19 ma zwiększoną krzepliwość krwi, a w takiej sytuacji dochodzi do zatorowości, wykrzepiania krwi w małych naczyniach i pojawiają się udary o różnej etiologii. Na początku epidemii dotyczyło to kilku procent pacjentów, ale myślę, że te wskaźniki niestety rosną z racji powszechności infekcji i nakładania się jej na współistniejące choroby, które już same w sobie są czynnikiem ryzyka udaru.

Czy można liczyć na to, że niektóre z tych zmian choćby częściowo będą odwracalne?

Pojawiające się powikłania leczymy zgodnie ze standardami. Mam na myśli zespoły immunologiczne czy stan zapalny mózgu. Jest nadzieja, że nie zostawią one trwałych skutków, ale to oczywiście nie jest gwarantowane. Utrata węchu i smaku jest w większości przypadków odwracalna, a proces ten trwa od kilku dni do kilku miesięcy. Wszystko zależy od stopnia dysfunkcji,



Jakub Orzechowski/AG

”

Jednym z powikłań COVID-19, które może wystąpić w różnym czasie od początku infekcji, jest udar mózgu. Niestety coraz więcej takich przypadków trafia na nasze oddziały. Osoba chora na COVID-19 ma zwiększoną krzepliwość krwi, a w takiej sytuacji dochodzi do zatorowości, wykrzepiania krwi w małych naczyniach i pojawiają się udary o różnej etiologii

uszkodzenia nerwów, które mogą w jakimś zakresie się regenerować i odzyskiwać funkcje. Jakie będą zespoły opóźnione, przewlekłe? Czas pokaże. Za mało jeszcze wiemy o wirusie, za krótki jest czas obserwacji. Myślę, że jest ryzyko, że wiele osób przez długi czas będzie odczuwało dolegliwości po przebytej infekcji SARS-CoV-2. Wszystko zależy od stopnia jej intensywności i poziomu inwazji wirusa na różne organy, w tym na układ nerwowy.

Kto jest najbardziej narażony na pojawienie się powikłań? Czy są to osoby z cukrzycą i nadciśnieniem? Czy w ogóle można mówić o takiej grupie pacjentów?

Te osoby, które mają choroby współistniejące, na pewno bardziej podlegają powikłaniom w postaci uszkodzeń układu nerwowego. Musimy też pamiętać o dużej grupie osób z chorobami neurologicznymi, dla których dodatkowa infekcja wirusem SARS-CoV-2 może być znaczącym obciążeniem. Mam na myśli pacjentów po uszkodzeniach układu nerwowego, takich jak udary, urazy mózgu, a także cierpiących na choroby ośrodkowe, wśród nich na chorobę Alzheimera. U tej grupy pacjentów mózg jest bardzo podatny i może dojść do jeszcze łatwiejszego uszkodzenia jego struktur. Warto wspomnieć o pozytywnych obserwacjach, które wymagają przeanalizowania. Mamy dane nawet na poziomie Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, że chorzy na SM nie mają zwiększonego ryzyka zachorowania w stosunku do populacji ogólnej albo przechodzą je dość łagodnie. Oczywiście jak zawsze istnieją wyjątki od tej ogólnej obserwacji. Chorzy na SM znani

są z tego, że bardzo skrupulatnie przestrzegają zaleceń i po prostu unikają ekspozycji na zakażenie. Mogą również mieć znaczenie inne dodatkowe czynniki, na przykład przyjmowane leki, które mogą stanowić pewną ochronę przed mechanizmem generowanym przez wirusa SARS-CoV-2 i całą patogenezą COVID-19. Zauważyliśmy na przykład, że przyjmowanie adamantanów wywierało taki efekt. Prawdopodobnie liczy się złożony mechanizm działania tych leków, które penetrują do układu nerwowego i działają w strukturach nerwowych. Ze względu na umiarkowany efekt przeciwwirusowy mogą one hamować rozwój infekcji, ale też wywierają działanie ośrodkowe, stymulując układy neuroprzekazników mózgu, m.in. dopaminę. W związku z tym mogą być dodatkowym wsparciem dla układu nerwowego w momencie kryzysu, jakim jest COVID-19.

Wraz z prof. Pawłem Griebem jesteśmy autorami pierwszego raportu w literaturze światowej, w którym opisaliśmy grupę chorych przyjmujących adamantany z powodów neurologicznych, którzy bardzo łagodnie przechodzili infekcję. Nasz raport rozpętał dyskusję. Później pojawiły się inne doniesienia ze świata o potencjalnym ochronnym wpływie tych leków.

| Jakie są szanse na sfinansowanie badań dotyczących tego odkrycia?

W konkursie, w którym wziąłem udział jeszcze w kwietniu tego roku, niestety nie udało się pozyskać grantu od Agencji Badań Medycznych. Wniosek dotyczył zagadnienia profilaktyki i leczenia powikłań neurologicznych z użyciem amantadyny. Są jeszcze inne konkursy, w związku z tym nie tracimy nadziei. Nasze obserwacje nadal trwają i opierają się na osobach, które

stosują lek z przyczyn neurologicznych, tak więc zbieramy doświadczenia. Póki jednak nie będzie większego wsparcia finansowego, nie jest możliwe przeprowadzenie dużego badania klinicznego. Niestety czas ucieka i słabną szanse zweryfikowania tego efektu. Nie traktujemy amantadyny jako leku stricte przeciwwirusowego na COVID-19. Skupiamy się głównie na jego złożonym działaniu polegającym na zapobieganiu powikłaniom neurologicznym, a to jest bardzo ważny aspekt strategii leczenia COVID-19.

| W związku z tym może się zdarzyć, że ktoś inny będzie ojcem pana odkrycia.

Niestety, ten kto dostanie środki na badanie kliniczne, będzie mógł dostarczyć decydujące dowody. Szkoda, bo byłaby to niepowtarzalna okazja przeprowadzenia oryginalnego badania w skali świata. Cóż, tak to bywa w nauce.

| Dlaczego u niektórych osób powojdowe objawy neurologiczne pojawiają się we wczesnym stadium choroby, a u innych w późniejszym? Zdarza się, że osoby młode lub dzieci przechodzą chorobę łagodnie, bezobjawowo, a po jakimś czasie zaczynają chorować choćby na schorzenia psychiatryczne.

To wszystko prawdopodobnie zależy od ścieżek penetracji wirusa. Może się zdarzyć, że po niewielkiej ekspozycji na wirusa nie rozwiną się ogólnoustrojowe cechy infekcji, ale np. w sposób specyficzny trafi on do ośrodkowego układu nerwowego. To pokazuje, jak złożona jest patogenezę choroby. Mamy osoby z izolowanym wręcz zajęciem układu nerwowego bez cech ewidentnej, typowej infekcji ogólnoustrojowej z zajęciem płuc. O tym praktycznie do-



Iwona Burdzanowska/AG



tychczas nie mówiono. Cały czas skupiano się na objawach płucnych. W literaturze opisywane jest zjawisko „szczęśliwego niedotlenienia” (*happy hypoxia*). Chodzi o to, że wiele osób, mimo że ma spadki saturacji do 50–60 proc., co jest absolutnie alarmowym poziomem, nie odczuwa duszności i relacjonuje, że całkiem dobrze się czuje. Oczywiście jest to tylko przemijający stan, bo nagle można wejść w ciężkie niedotlenienie z utratą przytomności. Dzieje się tak dlatego, że ośrodki percepcji wzrostu dwutlenku węgla nie reagują, co może wskazywać na podłoże neurogenne. Zjawisko to jest bardzo groźne dla życia, ponieważ duży deficyt tlenowy rozwijający się w przebiegu COVID-19 można wykryć zbyt późno.

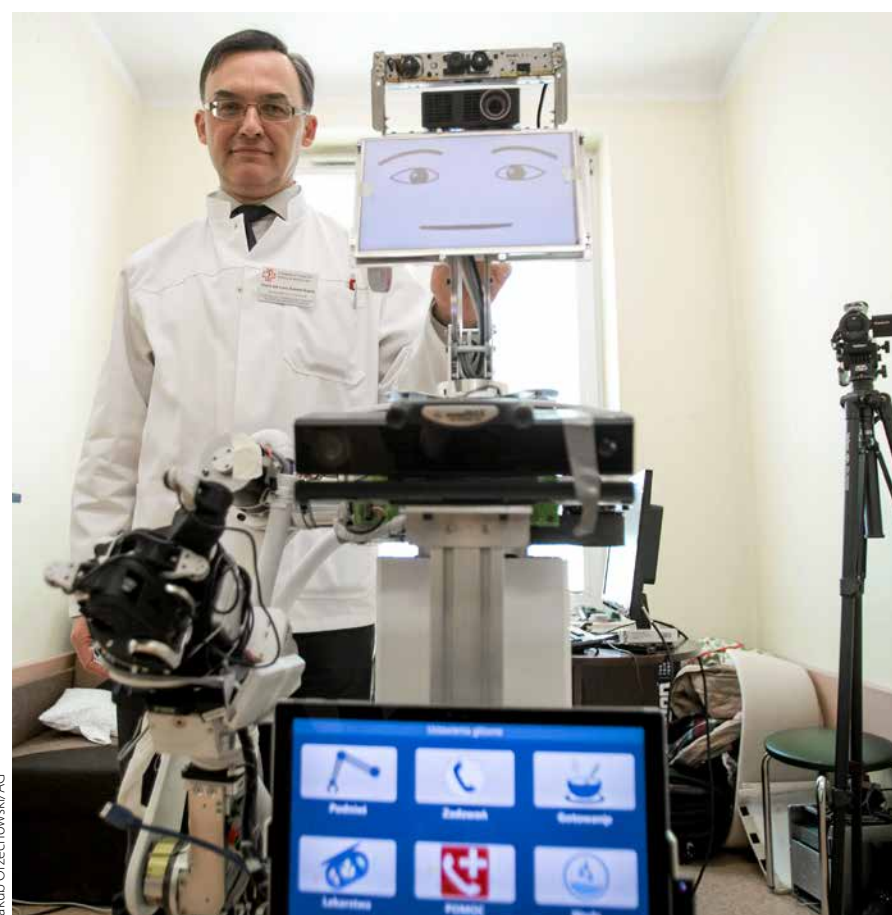
| Czy neuroinwazyjność SARS-CoV-2 odpowiada za ostrą niewydolność oddechową pacjentów z COVID-19, która prowadzi do śmierci mimo podłączenia do respiratora?

Wirus przenika przez drogi węchowe, o czym wspominałem, a druga droga to nerwy w zakresie klatki piersiowej, głównie nerw błędny i nerw językowo-gardłowy. Tą ścieżką wirus może kroczyć wstępująco do ośrodkowego układu nerwowego i dostawać się do struktur pnia mózgu, wyłączając ośrodek oddechowy, co jest przyczyną tak wysokiej śmiertelności. To jest kolejny badany mechanizm. Jak to się dzieje? Tego do końca nie wiadomo, przy czym stwierdzono obecność wirusa w ośrodkowym układzie nerwowym nawet u 50 proc. osób, które zmarły z powodu niewydolności oddechowej. Oczywiście przyczyną zgonu mogą być inne mechanizmy, widać jednak, że jest to bardzo duża grupa osób, w której wirus na pewno był obecny w strukturach ośrodkowego układu nerwowego.

Istnieje także cała lista objawów odroczonej, opóźnionej. Te opóźnione objawy to niespecyficzne dolegliwości, takie jak zaburzenia pamięci i wyższych czynności umysłowych, stan rozbicia, spowolnienie myślowe. Mówi się nawet o procesie starzenia się mózgu po przebytej ciężkiej infekcji SARS-CoV-2, kiedy dochodzi do głębokich stanów niedotlenienia mózgu – hipoksji

| Czy pacjenci, którzy przeszli COVID-19, są albo powinni być poddawani diagnostyce pod kątem chorób neurologicznych? Czy mają wykonywany przed wyjściem ze szpitala rezonans magnetyczny mózgu?

Z mojej praktyki wiem, że jest to rzadkość. Oczywiście badaniem tym można wykryć wtórne uszkodzenie mózgu, choć wiele objawów będzie nieuchwytnych w obecnie dostępnych technikach obrazowania. To dlatego, że pojawiają się one na poziomie struktur molekularnych. Uszkodzenia demielinizacyjne i aksonalne nerwów obwodowych mogą wykazać na przykład badania elektroneurografii przewodnictwa nerwowego. Na pewno badania psychologiczne bardzo często ujawniają deficyt funkcji poznawczych, który jest znacznie większy niż przed infekcją. Jednak są one obciążone trudnością, ponieważ nie mamy wartości wyjściowych, a jedynie deklaracje pacjentów, którzy mówią, że całkiem nieźle funkcjonowali, a teraz coś się u nich pogorszyło. Myślę, że czas powojdowy będzie przeznaczony na tego rodzaju badania i ocenę skali problemu wśród osób, które przeżyły infekcję.



Jakub Orzechowski/AG