

Zróźnicowanie Neurologicznych Manifestacji Zakażenia Sars-Cov-2 Wśród Pacjentów Hospitalizowanych W Okresach Dominacji Różnych Wariantów Wirusa

Wstęp:

Wirus SARS-CoV-2 (ang. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus – 2, drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego), będący przyczyną choroby COVID-19 (ang. Coronavirus Disease 2019, choroba koronawirusowa 2019), został pierwszy raz stwierdzony w Chinach w grudniu 2019 r. W związku z niekontrolowanym, gwałtownym i globalnym rozpowszechnieniem się, doprowadził do dramatycznej w skutkach pandemii. Wielokrotne mutacje wirusa spowodowały pojawienie się nowych wariantów: Alfa, Beta, Gamma, Delta i dominujący w dniu oddania publikacji do druku – Omikron, wraz z jego mającymi wpływ na przebieg kliniczny – podwariantami. Poza typowymi dla zakażenia SARS-CoV-2 objawami, głównie ze strony układu oddechowego, od początku pandemii raportowano również objawy i powikłania neurologiczne. Manifestacje neurologiczne w przebiegu COVID-19 mogą wynikać zarówno z bezpośredniego działania wirusa na układ nerwowy, jak i pośredniego wpływu infekcji, na przykład poprzez koagulopatię, niedotlenienie lub stan zapalny. SARS-CoV-2 jest wirusem neurotropowym i neuroinwazyjnym, ma właściwości neurotransmisyjne i neuropatogenne. Dodatkowo wykazano, że omawiany w rozprawie wirus może indukować procesy immunologiczne, prowadząc pośrednio do rozwoju chorób autoimmunizacyjnych, w tym prawdopodobnie do zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciw receptorowi NMDA (ang. N-methyl-D-aspartate, N-metylo-D-asparaginian). Objawy neurologiczne, dotyczące zarówno ośrodkowego jak i obwodowego układu nerwowego oraz mięśni, występują u około jednej trzeciej chorych z COVID-19 i mają istotny wpływ na przebieg oraz rokowanie choroby. Wiele badań wykazało, że poszczególne warianty i podwarianty SARS-CoV-2 różnią się między sobą m. in. zakaźnością, ogólnymi objawami klinicznymi, ciężkością zachorowania, śmiertelnością, mechanizmami immunomodulującymi, a także spektrum manifestacji neurologicznych.

Cele:

1. Opis zagrażających życiu powikłań neurologicznych u hospitalizowanego pacjenta z COVID-19 w okresie dominacji wariantów pre-Delta w Polsce.
2. Wykazanie związku zapalenia mózgu z przeciwciałami przeciw receptorowi NMDA z zakażeniem SARS-CoV-2.
3. Ocena częstości i różnic w występowaniu objawów oraz powikłań neurologicznych w przebiegu COVID-19 w czasie kolejnych trzech fal pandemii SARS-CoV-2 u pacjentów

hospitalizowanych w Polsce. Ocena wpływu obecności manifestacji neurologicznych na ciężkość przebiegu zakażenia.

4. Określenie spektrum manifestacji neurologicznych zakażenia wariantem Omikron u pacjentów hospitalizowanych w Polsce, z uwzględnieniem różnic pomiędzy poszczególnymi podwariantami.

Materiał i metody:

Analiza retrospektywna, jednośrodkowa danych medycznych dorosłych pacjentów Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu. Analiza historii choroby pacjenta z COVID-19 hospitalizowanego w marcu 2020 r. Analiza odpowiednio 600 i 426 pacjentów z rozpoznaniem COVID-19, hospitalizowanych w okresach trwania 3 fal pandemii: pre-Delta (01.03.2020 r. – 30.06.2021 r.), Delta (01.07.2021 r. – 31.12.2021 r.) i Omikron (01.01.2022 r. – 30.06.2022 r.), oraz w okresach dominacji podwariantów Omikronu (01.01.2022 r. – 31.12.2023 r.). Ocena statystyczna obejmująca parametry charakteryzujące pacjentów, w tym różnice w manifestacjach neurologicznych zakażenia SARS-CoV-2 w zależności od dominującego w populacji wariantu i podwariantu wirusa oraz wpływ objawów neurologicznych na przebieg choroby. Przegląd internetowej bazy danych za pomocą wytycznych PRISMA 2020 (ang. preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses 2020, preferowane elementy raportowania przeglądów systematycznych i metaanaliz 2020) pod kątem artykułów naukowych z okresu pandemii dotyczących związku zapalenia mózgu anty-NMDAR (ang. anti-N-methyl-D-aspartate receptor, przeciwciało przeciw receptorowi N-metylo-D-asparaginianu) z COVID-19.

Wyniki:

W szczegółowo przeanalizowanym przypadku pacjenta, w przebiegu COVID-19 zdiagnozowano liczne, ciężkie powikłania neurologiczne: polineuropatię stanu krytycznego, udar niedokrwieny mózgu prawego płata potylicznego oraz zakrzepicę lewej zatoki poprzecznej i esowatej. Wśród przestudiowanych 649 artykułów, z różnych okresów pandemii, zidentyfikowano jedynie 16 przypadków z rozpoznaniem zakażeniem SARS-CoV-2 i współwystępującym zapaleniem mózgu, zdiagnozowanym na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych, w tym obecności przeciwciał IgG (immunoglobulina G) przeciw receptorowi NMDA. U wszystkich chorych zastosowano typowe, rekomendowane leczenie pierwszego rzutu, a u 5 z nich - immunoterapię drugiego rzutu. U 9 pacjentów stwierdzono całkowitą remisję objawów zapalenia mózgu lub znaczącą poprawę. Nie wykazano wpływu ciężkości zakażenia SARS-CoV-2 na przebieg zapalenia mózgu anty-NMDAR. Wśród hospitalizowanych pacjentów manifestacje neurologiczne zakażenia SARS-CoV-2 wystąpiły u około połowy chorych (49% i 55.4%), z czego najczęściej dominowały: bóle i zawroty głowy, zaburzenia świadomości, bóle mięśni lub udar niedokrwieny mózgu. W czasie dominacji wariantu Omikron zaburzenia węchu i smaku występowały najrzadziej

w porównaniu z wcześniejszymi falami pandemii ($p=0.032$ i $p=0.007$), natomiast choroby naczyniowe mózgu i udar niedokrwienny mózgu przeważały w okresie pre-Delta ($p=0.011$ i $p=0.008$). Wraz z pojawianiem się kolejnych podwariantów Omikronu rosła częstość występowania manifestacji neurologicznych COVID-19, w szczególności: zaburzeń świadomości, przemijającego niedokrwienia mózgu czy encefalopatii. Występowanie bólu głowy w przebiegu COVID-19 wiązało się z lepszym rokowaniem i mniejszym ryzykiem zgonu ($p=0.02$), natomiast współwystępowanie zaburzeń świadomości czy udaru niedokrwiennego mózgu istotnie statystycznie pogarszało przebieg choroby i zwiększało śmiertelność wśród pacjentów. Ciężkość zachorowania przy przyjęciu do szpitala oraz wykładniki stanu zapalnego w badaniach laboratoriach były najniższe w czasie dominacji wariantu Omikron; ponadto wraz z każdym kolejnym podwariantem Omikronu zmniejszała się liczba przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii oraz liczba zgonów ($p=0.007$ i $p<0.001$).

Wnioski:

W przebiegu COVID-19 często obserwuje się różne objawy i zagrażające życiu powikłania neurologiczne. SARS-CoV-2 jest możliwą przyczyną zapalenia mózgu anty-NMDAR, jednakże ryzyko jest niewielkie. Pojawienie się charakterystycznych objawów klinicznych zapalenia mózgu po przechorowaniu COVID-19 wymaga szybkiej diagnostyki, albowiem wczesne rozpoczęcie leczenia znacząco poprawia rokowanie. U pacjentów hospitalizowanych w okresie dominacji wariantu Omikron rzadziej występują zaburzenia węchu i smaku, natomiast w okresie dominacji wariantu pre-Delta częściej występowały choroby naczyniowe mózgu. Częstość manifestacji neurologicznych wzrasta wraz z pojawianiem się kolejnych podwariantów Omikronu. Współwystępujący ból głowy jest objawem dobrym rokowniczo, natomiast wystąpienie zaburzeń świadomości czy udaru mózgu w przebiegu COVID-19 pogarsza przebieg choroby i zwiększa śmiertelność. Rokowanie w przebiegu COVID-19 u pacjentów hospitalizowanych poprawia się wraz z pojawianiem się kolejnych podwariantów Omikronu.